Dr. Viorel T. Mogoș

MICĂ ENCICLOPEDIE DE

urgențe metabolice

Editura Enciclopedică

Scanned with OKEN Scanner

Dr. VIOREL T. MOGOŞ

MICĂ ENCICLOPEDIE DE URGENŢE METABOLICE

EDITURA ENCICLOPEDICĂ
BUCUREŞTI, 1991

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte: Doina Elena Cioacă

Scanned with OKEN Scanner

Coperta: Gheorghe G. Marinescu

ISBN 973-45--1021-5

A

ACIDOCETOZĂ DIABETICĂ (A.D.), una dintre complicaţiile metabolice acute ale diabetului zaharat, apărută prin deficit absolut sau relativ în insulină, insuficienţă hormonală, ce duce la creşterea marcată a cetoacizilor şi constituirea acidozei metabolice. CADRUL ETIOPATOGENIC ŞI LEZIONAL. Cauzele care duc la apariţia **A.D.** sînt consemnate în tab. 1 (pag. 19). Întreruperea bruscă sau reducerea inadecvată a insulinoterapiei, reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale apariţiei **A.D.** Întreruperea bruscă a insulinoterapiei apare fie prin refuzul bolnavului de a continua terapia insulinică, fie spargerea accidentală a flacoanelor de insulină sau a seringii, fără a exista posibilitatea imediată de a le înlocui. Uneori, incidenţa ridicată a hipoglicemiilor (cauzate de multe ori prin lipsa unui aport glucidic corect) determină, în lipsa unei anamneze corecte, reducerea drastică a dozelor de insulină. Se pare că, esenţial pentru declanşarea producerii marcate de cetoacizi, nu este numai reducerea insulinemiei, ci, mai ales, scăderea raportului insulină/glucagon. Cu cît acest raport are valori mai mici, cu atît cetogeneza este mai importantă. În diabetul zaharat insulinodependent, secreţia bazală de glucagon nu este modificată. Stimularea maximă, prezentă în hipoglicemie, nu atinge nivelul întîlnit la persoanele sănătoase. Chiar şi în această ultimă situaţie, raportul devine evident subunitar prin eliberarea unor cantităţi mai mari de glucagon, faţă de insulinemia existentă. Mult mai rar, întreruperea terapiei cu sulfamide hipoglicemiante poate declanşa cetogeneza. Abaterile de la dieta hipoglucidică pot provoca la diabeticii insulinodependenţi sinteza unor cantităţi mari de cetoacizi, în cazul excesului aportului de hidraţi de carbon. Infecţiile acute (virale şi bacteriene) fac parte din cauzele frecvente ale decompensării cetoacidozice a diabetului zaharat. Explicaţia este dată de eliberarea unor hormoni ca glucagonul, cortisolul şi catecolaminele (cu rol în protecţia antiinfecţioasă a organismului), a căror acţiune antiinsulinică favorizează constituirea fenomenului de cetogeneză. La aceasta se adaugă şi rezistenţa pe care o opun efectului insulinic toxinele rezultate din agresiunea infecţioasă. Intervenţiile chirurgicale, accidentele vasculare (cerebrale, cardiace etc.), abdomenul acut, pot genera, la un diabetic insulinodependent, **A.D.**, prin secreţia excesivă de hormoni de stress: glucagon, catecolamine, glucocorticoizi, hormonul de creştere. Pe aceeaşi cale, emoţiile puternice sau traumatismele psihice accelerează cetogeneza. În cursul sarcinii, cetoacidoza se întîlneşte destul de des, în primul trimestru fiind datorată disgravidiei asociată vărsăturilor şi cetozei prin lipsă de alimentaţie, iar în a doua jumătate a sarcinii, creşterii concentraţiei plasmatice a hormonilor antiinsulinici (glucocorticoizi, hormonul lactogen

Scanned with OKEN Scanner

placentar etc.). Coma inaugurală cetoacidozică reprezintă una dintre modalităţile de debut ale diabetului zaharat de tip I. Ea apare prin epuizarea treptată a secreţiei de insulină în urma declanşării unor mecanisme autoimune îndreptate împotriva celulelor beta-pancreatice. **Patogenia dereglărilor metabolice şi hidroelectrolitice din A.D.** *Acidoza metabolică* apare prin hiperproducţia de cetoacizi şi scăderea utilizării lor periferice, cărora li se poate asocia, în unele cazuri, hiperlactacidemia. Elaborarea crescută a cetoacizilor are loc la nivel hepatic. Substratul biologic, prin a cărui metabolizare este obţinută sinteza acestora, este reprezentat de acizii graşi liberi. Pentru a produce mari cantităţi de corpi cetonici, ficatul trebuie să dispună de un aport proporţional de acizi graşi liberi, proces realizabil în condiţiile în care are loc lipoliza ţesutului adipos, sub efectul combinat al insulinopeniei şi al hiperglucagonemiei. Pe de altă parte, are loc orientarea metabolismului hepatic spre cetogeneză, întrucît insulina care inhibă acest proces este în cantităţi insuficiente, iar glucagonul care-l facilitează se găseşte în exces. Acizii graşi liberi, pătrunşi în citoplasma hepatocitară, nu mai sînt dirijaţi spre sinteza de trigliceride sau fosfolipide, ci, prin intermediul acilcarnitiltransferazei, sînt transferaţi (sub formă activată, prin cuplare cu coenzima A) în mitocondrii. Acest proces este facilitat şi de lipsa efectului frenator al malonil-CoA asupra pătrunderii acizilor graşi în mitocondrii, întrucît acest produs de metabolism este obţinut prin glicoliză (redusă în absenţa insulinei). Oxidarea hepatică a lanţurilor lipidice se însoţeşte de producerea unor mari cantităţi de acetil-coenzimă A. Utilizarea sa se face preferenţial spre sinteza de corpi cetonici, funcţia ciclului Krebs fiind limitată (prin scăderea producerii de oxalacetat), iar cantităţile disponibile de acetil-CoA depăşind cu mult posibilităţile de metabolizare în cadrul ciclului acizilor tricarboxilici. Corpii cetonici sînt în număr de trei: acidul acetilacetic, acidul beta-hidroxibutiric şi acetona. Ultima nu este un acid, ci doar un produs obţinut prin decarboxilarea spontană a acidului acetilacetic. De aceea, în procesul de acidoză sînt implicaţi doar primii doi, pentru care se şi foloseşte denumirea de cetoacizi. Cel de-al doilea factor implicat în apariţia hipercetonemiei este reprezentat de scăderea utilizării periferice a corpilor cetonici, datorată reducerii severe a insulinemiei. Se consideră chiar că scăderea metabolizării corpilor cetonici este un indicator mai fidel al carenţei de insulină decît producţia lor crescută. Faţă de un individ normal, la care cetogeneza, în ritm de 3,5 mMol/min, produce o cetonemie de 6—7 μ Mol/ml, la diabetici, datorită subutilizării periferice, se ajunge la o cetonemie de 17 μ Mol/ml. În **A.D.** se constată atingerea unor cantităţi mai mari de 20—100 de ori de acid acetilacetic şi de 100—200 de ori de acid beta-hidroxibutiric. Cetoacizii sînt acizi puternici, ionizabili în totalitate la pH-ul plasmatic. În cazurile de **A.D.** gravă, în special în cele asociate cu colaps sau la diabeticii aflaţi sub tratament cu biguanide, creşterea acidemiei poate fi în parte realizată şi de creşterea moderată a acidului lactic din sînge. În faţa tendinţei de reducere a pH-ului plasmatic, organismul intervine pînă la un anumit nivel prin intermediul sistemului tampon seric şi al eliminării renale şi pulmonare de corpi cetonici. Rinichii sînt organele prin care se elimină cea mai mare parte din cetoacizi, de obicei prin diureza osmotică, care poate antrena aproape 100 g de corpi cetonici pe zi. Atunci cînd deshidratarea organis-

Scanned with OKEN Scanner

mului se însoțește de scăderea fluxului glomerular, cetoacizii se acumulează rapid producînd o bruscă agravare a acidozei. În această situație, acidul acetilacetic și beta-hidroxibutiric ating, împreună, concentrații de 6—22 mEq/l. Bicarbonații plasmatici, prin schimbul realizat între ionii lor de Na^+ și cei de H^+ ai cetoacizilor, formează săruri sodice ale acestora din urmă. Rezerva alcalină se micșorează, dar crește concentrația de acid carbonic, acid slab, ușor volatil, eliminat prin plămîni sub formă de dioxid de carbon. Atîta timp cît raportul dintre bicarbonați și acidul carbonic este de 20/1, pH-ul sangvin rămîne normal. În funcție de amploarea gradului de acidoză, **A.D.** prezintă patru stadii evolutive: cetoacidoza incipientă (pH normal; baze exces —2 pînă la —5; rezerva alcalină 21—24 m Eq/l); cetoacidoza moderată (pH = = 7,31 — 7,35; baze exces —5 pînă la —10; rezerva alcalină 16—20 mEq/l); cetoacidoza avansată (pH = = 7,30—7,21; baze exces —10 pînă la —15; rezerva alcalină 11— —15 mEq/l); cetoacidoza severă sau coma diabetică (pH ⩽ 7,20; baze exces peste —15; rezerva alcalină ⩽ ⩽ 10 mEq/l). Singurele efecte benefice ale producției crescute de corpi cetonici în **A.D.** sînt rolul lor energogen, efectul protector asupra catabolismului proteic și limitator al cetogenezei. Ei constituie singura sursă de energie a musculaturii scheletice și a miocardului, care nu dispun, în condițiile carenței de insulină, de posibilitatea captării glucozei sangvine. În **A.D.** pot fi furnizate în 24 de ore aproape 2 000 de calorii de către corpii cetonici, cca 2/3 din energie fiind folosită de musculatura respiratorie pentru a face față efortului de ventilație. Corpii cetonici protejează catabolismul proteic, prin reducerea disponibilității de alanină, utilizată în procesul de neoglucogeneză, iar efectul lor antilipolitic contribuie la încetinirea cetogenezei. *Hiperglicemia* este una dintre tulburările caracteristice ale **A.D.**, glicemia variind, în majoritatea cazurilor, între 400— —800 mg%, nivelul ei crescînd cu cît gradul de acidoză este mai avansat. Ea apare prin existența insulinopeniei care împiedică glucoza de a pătrunde în celulele musculare și adipoase și accentuează procesul de neoglucogeneză. În **A.D.** severă, nivelul producției hepatice de glucoză crește de aproape 2—3 ori. Cantitatea de glucoză obținută este cu atît mai mare cu cît concentrația hormonilor de contrareglare (glucagon, catecolamine, cortisol, hormonul de creștere), a acizilor grași și aminoacizilor este mai ridicată. În stadiul terminal al **A.D.** severe, datorită încărcării masive a hepatocitelor cu grăsimi (steatoză hepatică) și perturbării funcțiilor biologice ale ficatului, neoglucogeneza se prăbușește, iar glicemia tinde să scadă. *Deshidratarea globală* se caracterizează prin pierderea, în medie, a 75 ml de apă la fiecare kilogram greutate corporală; este cu atît mai evidentă cu cît gradul de acidoză este mai avansat, și se produce pe seama poliuriei osmotice, polipneei, vărsăturilor și retenției lichidiene în stomac, prin atonia acestuia. Poliuria osmotică se datorează faptului că glucoza filtrată liber prin glomerulii renali depășește, în cazul hiperglicemiei, capacitatea de resorbție a tubilor proximali (350 mg glucoză pe minut). Pentru a elimina 85 g de glucoză este necesar cel puțin un litru de apă. Cum în **A.D.** severă, glicozuria poate fi de cîteva sute de grame pe zi, pierderea de apă este proporțională. Prin diureză osmotică se pierde apă în exces față de electroliți, ceea ce duce la apariția deshidratării extracelulare și a creșterii osmolarității extracelulare. La aceasta contribuie și faptul că pentru fiecare

gram de glucoză la litru, în plus, osmolaritatea se ridică cu 5,5 m Osm/l. Mărirea osmolarității extracelulare antrenează ieșirea apei din sectorul celular în interstițiu, fără a fi însă capabilă de a corecta hiperosmolaritatea, datorată menținerii hiperglicemiei și poliuriei osmotice. Se produce, astfel, o deshidratare severă a tuturor sectoarelor organismului. Singurul organ care se adaptează tendinței de pierdere a apei celulare este creierul, care, prin sinteza unor substanțe osmotice active (în parte de natură proteică), numite „osmoli idiogeni", reușește să mențină osmolaritatea intracelulară crescută la un nivel egal cu cea a mediului extracelular hiperton. În felul acesta, neexistînd un gradient osmotic, apa nu trece din celule în interstițiu. Prezența „osmolilor idiogeni" are importanță mai ales pentru etapa terapeutică a **A.D.**, cînd reducerea prea bruscă a osmolarității extracelulare se însoțește de apariția edemului cerebral. Acest lucru se datorește degradării mai lente a „osmolilor idiogeni". Un aspect important al deshidratării celulare este faptul că aceasta crește rezistența la acțiunea insulinei. Polipneea accentuează pierderile de apă, care se estimează a fi de 3 ml/kg-corp/oră. Se agravează astfel deshidratarea și tendința de creștere a osmolarității plasmatice. Vărsăturile împiedică asigurarea aportului de apă al bolnavului și sporesc deficitul hidric al organismului. Atonia gastrică, provocată prin pareza musculaturii stomacului sub influența acidozei, este capabilă de a reține (în absența vărsăturilor) o cantitate de aproximativ 1 000 ml de lichid, care se sustrag astfel circuitului hidric. *Pierderile de potasiu* se asociază întotdeauna **A.D.** Ele sînt evaluate, în medie, la 5 mEq/kg-corp. Sînt produse prin transferul K^+ din sectorul celular în cel interstițial (prin acidoză, alterarea pompei celulare $Na^+—K^+$, glicogenoliză, proteoliză) și, din acesta, în urină (poliurie osmotică, antrenarea K^+ de către corpii cetonici urinari, hiperaldosteronismul secundar). Acidoza metabolică determină pătrunderea unei părți din H^+ în celule, unde sînt neutralizați parțial de sistemele tampon locale (60% din neutralizarea acidității organismului se face la nivelul sistemelor tampon intracelulare). Surplusul de H^+ creează o electropozitivitate a interiorului celulei. Pentru menținerea electroneutralității citoplasmatice, o parte din ionii de K^+ părăsesc celula. La aceasta se adaugă și alterarea funcționalității pompei $Na^+—K^+$ (prin prăbușirea metabolismului energetic) care permite efluxul K^+. Totodată, sodiul extracelular pătrunde în celule. În felul acesta se ajunge ca pentru 3 K^+ ieșiți în interstițiu să intre, la schimb, în celule, 2 Na^+ și 1 H^+. Pierderea celulară de K^+ are loc și prin accentuarea proceselor de glicogenoliză și proteoliză, secundare insulinopeniei. Aceasta are loc ținînd seama de faptul că înglobarea a 10 g de glicogen încorporează 3,6 mEq de K^+, iar un gram de azot încorporează 3 mEq de K^+. Se apreciază că pentru fiecare scădere a pH-ului cu 0,1 unități, corespunde o creștere a K^+ extracelular de 0,6 mEq/l. Poliuria osmotică antrenează eliminarea renală a unei părți de K^+ extracelular. De asemenea, corpii cetonici, prin cuplarea urinară cu sodiu sau potasiu și eliminarea lor în cantități crescute, accentuează spolierea organismului de K^+. La aceste mecanisme se adaugă hiperaldosteronismul, secundar reducerii volemiei prin deshidratare și hipersecreția de glucocorticoizi, ca urmare a stressului cauzat de prezența acidozei metabolice. Prin intermediul acestora, se crește pierderea urinară de potasiu, care se

Scanned with OKEN Scanner

supraadaugă celorlalți factori incriminați în hiperkaliurie. Chiar în condițiile unor eliminări renale crescute de potasiu, concentrația sa serică este, de obicei, ridicată. Apariția unei kaliemii normale sau scăzute, înainte de instituirea tratamentului insulinic, semnifică o depleție masivă de K^+ apărută în urma unui dezechilibru metabolic mai vechi, sau administrarea anterioară de insulină. *Pierderea de sodiu* este apreciată a fi, în **A.D.**, de 10 mEq/kg-corp. Ea se datorează cetonuriei, diurezei osmotice și vărsăturilor. Cetonuria antrenează prin urină ioni de Na^+ cuplați cu cetoacizi sub forma sărurilor sodice ale acestora. Rinichiul are tendința de a limita pierderea electrolitică prin secreția unor cantități ridicate de NH_3 care, prin cuplarea cu H^+ provenit din cetoacizi, formează ioni de amoniu. Aceștia sînt eliminați urinar în locul electroliților. Din păcate, mecanismul ajunge la potențialul său maxim la 3—4 zile de la apariția **A.D.**, timp în care sodiul și potasiul se pierd în mod continuu și în cantități crescute. Diureza osmotică, antrenînd un volum ridicat de apă prin filtrul glomerular, angajează și o deperdiție importantă de sodiu. Acesta este, de asemenea, eliminat prin vărsăturile abundente care însoțesc de multe ori **A.D.** Natremia este scăzută nu numai prin pierderile amintite, ci și prin „diluția sodiului", produsă de creșterea glicemiei și a lipemiei. Corectarea acestora din urmă evidențiază adevărata natremie. Pentru fiecare creștere cu 62 mg% a glicemiei peste normal, sodemia scade cu 1 mEq/l. De asemenea, pentru fiecare creștere a trigliceridelor cu 450 mg% se produce o scădere artificială a sodiului plasmatic cu 1 mEq/l. În unele **A.D.** se poate întîlni o natremie normală sau crescută. **Patogenia unor manifestări clinice din A.D.** *Respirația Küssmaul* reprezintă expresia compensării maxime pulmonare a acidozei metabolice. Ea apare cînd pH-ul sangvin scade sub 7,20. Reducerea pH-ului mai mult de 6,90 se însoțește de dispariția respirației Küssmaul. Ea reapare o dată cu ridicarea terapeutică a pH-ului, pentru a dispare din nou la valori ce depășesc 7,20. În condițiile **A.D.**, concentrația crescută a ionilor de H^+ stimulează centrii respiratori și induce hiperventilație pulmonară. În felul acesta se caută a se menține raportul dintre bicarbonați și acidul carbonic (rezultat din tamponarea bazică a H^+) la un nivel cît mai apropiat de 20/1, care corespunde pH-ului fiziologic. Dacă nu se asociază o dereglare ventilatorie, PCO_2 scade cu 1,2 mm Hg pentru fiecare mEq/l de bicarbonat consumat în neutralizarea ionilor de hidrogen. Pe măsură ce pH-ul scade dincolo de 6,90, centrii respiratori cedează datorită accentuării acidozei. Reducerea hiperventilației agravează hidrogenemia existentă prin acumularea de CO_2. *Insuficiența cardiocirculatorie* este dată de creșterea concentrației plasmatice a ionilor de H^+. Acidoza diminuează contractibilitatea miocardului, care este în parte compensată prin creșterea secreției de catecolamine (cresc la rîndul lor cetogeneza). Pe măsură ce pH-ul scade, răspunsul inotropic al cordului la acțiunea catecolaminelor scade. La un pH de 6,90, miocardul, practic, nu mai răspunde acțiunii tonogene a adrenalinei și noradrenalinei, existînd riscul instituirii șocului cardiogen. Dacă aceste fenomene apar la un diabetic vechi, la care se asociază de regulă o insuficiență cardiacă latentă, cordul este și mai vulnerabil acidozei. Tensiunea arterială este mult timp păstrată, în ciuda gradului marcat de deshidratare al bolnavului, datorită efectului osmotic exercitat de valorile crescute ale glicemiei și hipersecreției de catecolamine și glucocorticoizi. În stadiile avansate ale acidozei, prin

Scanned with OKEN Scanner

efectul vasodilatator al acesteia şi lipsa de răspuns la aminele vasopresorii, apare insuficienţa circulatorie. *Manifestările digestive* asociate **A.D.** sînt datorate kaliopeniei şi tendinţei de excreţie a H^+ prin mucoasa digestivă. Kaliopenia explică hipotonia fibrelor musculare netede din peretele intestinal şi pareza acestuia. Drept urmare se produce staza gastrică şi/sau ileusul paralitic. În faţa creşterii marcate a hidrogenemiei, organismul caută să-şi reducă din sarcina acidă a lichidelor interne, prin forţarea excreţiei H^+ la nivelul mucoasei gastrice. Iritaţia locală, produsă de creşterea concentraţiei ionilor de hidrogen, este responsabilă pentru apariţia hemoragiilor mici, „în pînză" şi a vărsăturilor. Acest lucru face imposibilă rehidratarea orală. *Manifestările neurologice* se datoresc acidozei (reduce metabolismul energetic al celulelor cerebrale aproape la jumătate), hiperosmolarităţii plasmatice (induce scăderea funcţiei vigile a creierului) şi tulburărilor hidroelectrolitice. DIAGNOSTIC CLINIC. **A.D.** apare la orice vîrstă. Gravitatea sa este mai pronunţată pentru persoanele în etate. Se manifestă indiferent de durata bolii, într-un număr de cazuri (20—30%) **A.D.** fiind revelatoare asupra existenţei diabetului zaharat. În majoritatea situaţiilor (85%), complică evoluţia diabetului insulinodependent. Timpul în care se instalează acidoza metabolică depinde de vîrsta bolnavului (mai rapid la copii şi vîrstnici) şi de echilibrul anterior al diabetului (mai rapid la cei cu echilibru metabolic precar). Manifestările clinice diferă în amploare şi diversitate în funcţie de gradul **A.D.** În cele incipiente sau moderate, simptomatologia se rezumă la poliurie, polidipsie, scădere ponderală, crampe musculare, astenie fizică şi psihică, halenă acetonemică, uneori greţuri, vărsături şi disconfort epigastric. În **A.D.** avansată (precoma diabetică), manifestările clinice capătă un caracter mai pronunţat. La simptomatologia amintită se asociază semnele de deshidratare a tegumentelor şi mucoaselor. Coma diabetică acidocetozică reprezintă stadiul cel mai avansat al **A.D.** Ea se poate instala insidios sau brusc. Este precedată de o perioadă prodromală de cîteva zile sau săptămîni, în care se constată prezenţa simptomelor şi semnelor dezechilibrului metabolic al diabetului (poliurie, polidipsie, scădere ponderală, greţuri, vărsături, astenie progresivă etc.). Alteori apar manifestările tipice **A.D.** severe. **Simptome şi semne neuromusculare.** Bolnavii au un aspect flasc, hipoton, se deplasează cu dificultate sau sînt incapabili de a se menţine pe picioare. Coma diabetică este iniţial o comă vigilă, dar, netratată, evoluează spre comă profundă. Dintre bolnavii avînd parametrii biologici de comă diabetică acidocetozică, aproape 20% au o stare de conştienţă perfect normală, 10% o au pierdută, iar restul prezintă o stare de obnubilare întretăiată de perioade de agitaţie. Abolirea stării de conştienţă are un prognostic nefavorabil, agravînd evoluţia clinică a diabetului (dispare posibilitatea micţiunii spontane necesitînd montarea sondei vezicale, cu riscul inerent al infecţiei urinare; scade posibilitatea degajării căilor traheobronşice de propriile secreţii; apar escare etc). În coma diabetică necomplicată lipsesc semnele neurologice în focar. Reflexele osteotendinoase sînt abolite. Reflexele cornean şi de deglutiţie sînt iniţial păstrate, pentru a dispare în coma profundă. Pupila, care în coma vigilă este miotică devine midriatică în stadiile preterminale. **Simptome şi semne respiratorii.** Bolnavii prezintă o dispnee metabolică caracterizată prin inspiraţii şi expiraţii ample, succedate

Scanned with OKEN Scanner

fără pauză, sau printr-o respirație amplă, profundă și zgomotoasă, realizată în patru timpi (respirația Küssmaul). Frecvența respiratorie este întotdeauna mai mare de 20, atingînd adesea 30—40 respirații/min. Ea nu poate fi oprită în mod volițional de către bolnavii a căror stare de conștiență a rămas păstrată. În stadiile preterminale, numărul și amploarea mișcărilor respiratorii se atenuează, deși acidoza metabolică este extrem de severă. În absența unei pneumopatii asociate, măsurarea frecvenței respiratorii constituie un bun indicator al evoluției acidozei (numărul respirațiilor crește o dată cu agravarea acidozei, se micșorează foarte mult în jurul pH-ului de 6,90, pentru a crește din nou o dată cu reducerea terapeutică a acidozei, urmînd a reveni spre o frecvență normală la un pH mai mare de 7,20). Creșterea numărului și amplorii mișcărilor respiratorii reprezintă modalitatea de compensare pulmonară a **A.D.** Prin acest mijloc se susține totodată oxigenarea tisulară precară apărută în urma deshidratării și hipovolemiei. Halena bolnavilor miroase a acetonă. **Simptome și semne de deshidratare.** Deshidratarea este globală. Cea extracelulară se manifestă prin uscarea tegumentelor, escavarea ochilor și înfundarea lor în orbite, hipotensiune arterială și diminuarea desenului venos tegumentar. În cetozele foarte grave se poate ajunge, prin deshidratare, la instalarea colapsului vascular, în 25% din cazuri. Cea intracelulară se manifestă prin sete intensă, uscarea limbii, a mucoasei obrajilor, dispariția transpirației axilare, hipotonia globilor oculari, persistența pliului cutanat. În stadiul terminal, globii oculari devin moi și depresibili, dînd senzația — la palpare — a unei mingi de ping-pong sparte (semnul Krause). *Măsurarea temperaturii utanate* indică hipotermie chiar și în prezența unei infecții. Dacă la aceasta se adaugă faptul că numărarea leucocitelor din sînge nu este utilă pentru diagnosticarea unei infecții (deshidratarea și cetonemia induc leucocitoză), atunci suspiciunea acesteia este mai greu de confirmat. Temperatura cutanată nu atinge 37°C, chiar în prezența unor infecții severe. Pe măsură ce **A.D.** se reduce (prin intervenția terapeutică), febra devine manifestă în cazul coexistenței unei stări infecțioase. Dacă, totuși, în coma diabetică se constată prezența febrei, atunci este probabil a coexista o stare septicemică. **Simptome și semne digestive.** Grețurile și vărsăturile se întîlnesc la 80% din cazuri. Ele agravează deshidratarea și pierderile electrolitice. Vărsăturile sînt frecvente, inițial alimentare, apoi biliare, iar în stadiile avansate au un aspect de „zaț de cafea". Aproape 40% din bolnavi prezintă dureri abdominale, localizate mai frecvent în epigastru, hipocondru și fosa iliacă dreaptă. Uneori sînt atît de violente, încît ridică suspiciunea unui abdomen acut chirurgical. Acest lucru este întărit de faptul că cetoacidozele severe favorizează apărarea parietală abdominală (reversibilă spontan prin corectarea tulburărilor metabolice). Tranzitul intestinal este cel mai adesea oprit, iar abdomenul meteorizat. Se constată, de asemenea, prezența unei hepatalgii, indusă probabil prin distensia capsulei ficatului. **Simptome și semne cardiovasculare.** Tensiunea arterială se menține, mult timp de-a lungul evoluției comei diabetice cetoacidozice, la valori ușor scăzute, apropiate de normal (prin efectul osmotic al hiperglicemiei). În stadiile avansate ale **A.D.** se produce prăbușirea forței de contracție a miocardului și a tonusului vascular, cu instalarea insuficienței circulatorii. Bolnavii prezintă tahicardie (în medie 120—140 bătăi/min) care

Scanned with OKEN Scanner

contribuie la menţinerea unui debit cardiac eficace, în condiţiile hipovolemiei şi diminuării performanţei contractile a inimii. **Diureza.** Este crescută în etapa premergătoare instalării **A.D.** şi în fazele incipiente ale acesteia. Pe măsură ce gradul de deshidratare avansează, apare oliguria. Ea nu trebuie confundată cu pareza vezicală apărută prin kaliopenie sau neuropatie vegetativă. Percuţia hipogastrică, iar în ultimă instanţă sondajul vezical, tranşează diagnosticul. DIAGNOSTIC PARACLINIC ŞI DE LABORATOR. **Examenul sîngelui.** *Hiperglicemia* este de regulă mai mare de 400 mg%. Cu cît gradul de cetoacidoză este mai sever, cu atît glicemia este mai crescută. *Cetonemia* indică valori crescute pentru acidul acetilacetic şi beta-hidroxibutiric. Pentru primul, concentraţia plasmatică atinge 2—6 mEq/l, iar pentru al doilea 5—16 mEq/l. *Natremia* se menţine în general în limite normale, cu tendinţă la valori mai mici în **A.D.** avansată. Hiponatremia poate fi reală sau doar aparentă (prin hiperglicemie sau hiperlipemie). Deşi natremia se găseşte de multe ori în limite normale, cantitatea totală de sodiu din organism este scăzută cu aproximativ 300—800 mEq/l. Uneori poate exista hipernatremie, produsă probabil prin deshidratare. *Potasemia* este de obicei crescută, avînd valori între 4,5—5,5 mEq/l sau chiar mai mult. Valori normale sau scăzute pot apărea (în absenţa tratamentului cu insulină) prin epuizarea stocurilor celulare de potasiu. *Cloremia* este, de obicei, normală, deşi cantitatea totală din organism este scăzută la niveluri aproximativ egale cu cele ale deficitului sodic. Ea poate fi scăzută cînd pierderilor urinare datorate poliuriei li se adaugă cele provocate de vărsăturile incoercibile. *Hiperlipemia* şi *hipercolesterolemia* apar prin intensificarea lipolizei. *Hiperaminoacidemia* se datorează mobilizării excesive a aminoacizilor din ţesuturi, în vederea utilizării lor în procesul de neoglucogeneză, cît şi neutilizării lor în procesul de sinteză proteică (carenţă de insulină). *Azotemia* apare (în absenţa unor afecţiuni renale) prin hemoconcentraţie şi/sau scăderea perfuziei renale, datorită reducerii valorilor tensionale. *Hemoleucograma* indică leucocitoză cu neutrofilie, eozinopenie, limfopenie, apărute, de regulă, prin deshidratare şi hipercorticism. *Lactacidemia* şi *piruvicemia* cresc, dar nu depăşesc de obicei 10 mEq/l, respectiv 2 mEq/l. Raportul acid lactic/acid piruvic se menţine de regulă normal. *Osmolaritatea plasmatică* este crescută în coma diabetică. În funcţie de valoarea găsită se stabileşte conduita privind alcalinizarea bolnavului. Creşterea ei este dată îndeosebi de ridicarea glicemiei şi mult mai rar de hipernatremie. *Parametrii Astrup* arată modificări ale pH-ului sangvin, $PaCO_2$, bazelor exces şi a rezervei alcaline (v. cadrul etiopatogenic). **Examenul de urină.** *Glicozuria* este crescută, atingînd, în **A.D.** severe, cîteva sute de grame pe zi. *Cetonuria* este foarte marcată. Este necesar a menţiona că în condiţiile unei acidoze importante este posibil ca cetonuria să nu fie foarte intensă. Acest lucru se datorează faptului că testul cu nitroprusiat de sodiu, întrebuinţat pentru identificarea cetonuriei, nu pune în evidenţă decît acetoacetatul urinar, iar cetonemia poate fi produsă în cea mai mare parte de creşterea acidului beta-hidroxibutiric. În insuficienţa renală, atît glicozuria cît şi cetonuria pot fi reduse în mod evident. *Electrocardiograma* dă informaţii mai ales asupra tulburărilor hidroelectrolitice şi al răsunetului lor asupra cordului. Cel mai bine este redată hiperkaliemia (v. *hiperpotasemiile*). **Fundul de ochi** poate arăta tendinţă la edem cerebral, consecinţă

Scanned with OKEN Scanner

a hidratărilor rapide ale bolnavilor aflați în comă diabetică. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Se face în funcție de cunoașterea sau necunoașterea existenței diabetului zaharat. *Dacă diabetul zaharat este necunoscut*, se poate atribui una dintre manifestările **A.D.** severe altor sindroame clinice (respirator, cardiovascular, neurologic sau chirurgical) a căror terapie ar putea duce la agravarea comei diabetice sau chiar la apariția sfîrșitului letal. De aceea, la orice bolnav internat în stare gravă, dozarea glicemiei și examenul de urină pot fi edificatoare asupra afecțiunii cauzale. Uneori, o **A.D.** apărută pe un diabet latent poate fi declanșată de o afecțiune abdominală, pulmonară etc. Coexistența celor două afecțiuni poate fi evidențiată doar prin identificarea cetonuriei marcate și a hiperglicemiei, pe de o parte, și a afecțiunii nemetabolice (pancreatită acută, pneumonie etc.), pe de altă parte. De asemenea, nu trebuie să atribuim diagnosticul de comă diabetică unor alte boli care evoluează cu valori moderat crescute ale glicemiei (prin tulburări de glicoreglare). Astfel, coma cerebrală din encefalite poate prezenta hiperglicemie, dar lipsește respirația Küssmaul, cetonuria marcată. În plus, debutul poate fi extrem de brusc, printr-o criză comițială neîntîlnită în **A.D.** severă. Intoxicația acută cu salicilați, deși realizează un tablou clinicobiologic asemănător celui întîlnit în coma diabetică, nu prezintă semnele deshidratării intense și cetonuria marcată. Accidentele vasculare cerebrale comatoase, deși pot evolua cu hiperglicemie, prezintă în mod brusc abolirea cunoștinței și semne de localizare neurologică (deshidratarea, cetonuria marcată, respirația Küssmaul — lipsesc). Abdomenul acut chirurgical se poate însoți de apariția hiperglicemiei de stress. Prezența contracturii musculare (și nu a apărării musculare), durerea „în Douglas", istoricul unei maladii abdominale (ulcere, litiază biliară, sarcină etc.), hiperamilazemia combinată cu hipocalcemie (extrem de utilă în diagnosticarea pancreatitei acute), lipsa cetonuriei marcate tranșează diagnosticul în favoarea abdomenului chirurgical. Dacă la un pacient cu parametrii clinici și biologici de comă diabetică există elemente care pledează pentru un abdomen acut, dar sînt dubii, se tratează dezechilibrul metabolic și se temporizează cîteva ore intervenția chirurgicală. O dată cu ameliorarea dezechilibrului metabolic, simptomatologia abdominală se ameliorează. Dacă *diabetul zaharat este cunoscut*, diferențierea se face față de coma hipoglicemică (predomină simptomatologia neurologică: convulsii, mioclonii etc., ROT exagerate, Babinschi bilateral, fără semne de deshidratare, fără respirație Küssmaul, fără cetonurie marcată și care cedează la administrarea de glucoză), coma diabetică hiperosmolară fără acidocetoză (hiperosmolaritate hiperglicemică fără respirație Küssmaul, fără cetonurie marcată și fără halenă acetonemică), acidoza lactică (hiperlactacidemie mai mare de 5 mEq/l în absența cetonuriei și glicozuriei marcate, a semnelor de deshidratare), acidoza metabolică apărută la un diabetic cu insuficiență renală cronică (cetoza este moderată sau absentă, istoricul nefropatiei prezent, iar necesarul de insulină extrem de redus), afecțiuni nemetabolice care pot complica evoluția unui diabet zaharat (coma neurologică, infarctul de miocard, pancreatita acută etc.). EVOLUȚIE, PROGNOSTIC, COMPLICAȚII. În absența insulinoterapiei, evoluția și prognosticul **A.D.** sînt nefaste. În **A.D.** severe, persistența unei come diabetice mai mult de 6 ore se însoțește de o mortalitate de peste

Scanned with OKEN Scanner

50%. Instituirea în timp util și în mod adecvat a necesarului insulinic restabilește potențialul biologic anterior al bolnavului. În condițiile în care **A.D.** evoluează netratată, ea se poate complica cu colapsul vascular, insuficiența cardiacă dismetabolică, insuficiența renală acută (prin hipovolemie), encefalopatia dismetabolică, infecțiile severe, sindromul hemoragipar prin coagulopatie de consum. O mențiune aparte trebuie făcută pentru femeia gravidă, la care **A.D.** este deosebit de periculoasă pentru făt. TRATAMENT. **Repausul la pat.** Este obligatoriu în **A.D.** Creșterea activităților fizice în formele incipiente sau moderate ale **A.D.** agravează evoluția cetoacidozei. Acest lucru se datorează faptului că persoanele dezechilibrate metabolic reacționează la efortul fizic prin eliberarea unor cantități mari de catecolamine, glucocorticoizi și hormoni de creștere, cu acțiune antagonică insulinei. De asemenea, crește lactacidemia, ce contribuie la agravarea acidozei. O dată cu normalizarea glicemică și hidroelectrolitică se recomandă evitarea solicitărilor fizice moderate sau intense, întrucît deficitul de potasiu se completează în cazurile grave de-abia în cîteva zile. În afara asteniei pe care o generează, reducerea capitalului potasic este capabilă de inducerea unor tulburări de ritm cardiac, care uneori pot fi destul de grave. Reluarea activităților fizice se face în mod treptat, dar cu atît mai rapid cu cît gradul de cetoacidoză a fost mai redus. **Regimul dietetic și hidric.** Indicațiile dietetice sînt valabile doar pentru **A.D.** incipiente sau moderate întrucît în **A.D.** severă toleranța digestivă nu permite nici măcar ingestia de apă. Se recomandă folosirea sucurilor de fructe, supelor de zarzavat strecurate, laptelui, compotului (îndulcit cu zaharină), grișului cu lapte. Se întrerupe administrarea de grăsimi datorită potențialului lor cetogen. Se elimină alimentele care cresc concentrația ionilor de H^+: carnea (conținutul crescut în aminoacizi sulfurați și fosfolipide) și ouăle (bogate în fosfolipide). În limitele toleranței digestive, hidratarea se face pe cale orală, în cantități reglate în primul rînd de senzația de sete. Asigurarea unui aport hidric adecvat reduce acidemia atît prin efectul diluțional, dar mai ales prin antrenarea unor mari cantități de corpi cetonici prin urină. **Tratamentul patogenic.** În **A.D.** incipientă se suplimentează dozele anterioare de insulină. Dacă pacientul era pe tablete (15% din **A.D.**) se administrează temporar insulină cu acțiune rapidă (actrapid sau insulină cristalină), subcutanat, în 4 prize pe zi, la 6 ore interval. În **A.D.** moderate, se face trecerea pe 4 prize de insulină cu acțiune rapidă, administrată s.c. După normalizarea parametrilor acidobazici și a glicemiei, se poate trece, de la caz la caz, la terapia insulinică de alte tipuri, în trei, două sau chiar o singură priză pe zi. În **A.D.** avansată se majorează dozele de insulină cu cel puțin jumătate față de doza zilnică anterioară. Se folosește insulină ordinară. Dozele sînt corelate cu nivelul glicemiei, glicozuriei și al corpilor cetonici. După montarea unei perfuzii cu ser fiziologic, pentru rehidratarea bolnavului, se administrează doze de insulină i.v. și s.c., în funcție de particularitățile individuale ale precomei diabetice. Cînd glicemia a scăzut sub 300 mg%, se introduce ser glucozat hiperton 20% tamponat cu insulină (o unitate la 2 g glucoză). Tratamentul patogenic al **A.D.** severe este complex. El vizează normalizarea glicemiei, tulburările hidroelectrolitice și acidobazice, menținerea echilibrului hemodinamic. *Hiper-*

Scanned with OKEN Scanner

glicemia se combate prin întrebuinţarea insulinei. Se foloseşte cea cu acţiune rapidă, administrată subcutanat şi intravenos. Nu se injectează niciodată pe cale i.v. insulinele semilente sau lente. În cetoacidoza severă, 3/4 din insulina total administrată se introduce i.v. şi aproximativ 1/4 subcutanat. Dacă bolnavul prezintă colaps vascular se recomandă folosirea doar a căii i.v., întrucît absorbţia insulinei subcutanate devine imprevizibilă. Aprecierea cantităţii iniţiale de insulină este greu de stabilit în mod optim. Doza folosită este cu atît mai mare cu cît valoarea glicemiei este mai crescută, cu cît deshidratarea şi gradul de acidoză sînt mai pronunţate. Se ţine seama de insulinorezistenţa indusă, de condiţiile etiologice care au declanşat **A.D.** severă şi care evoluează cu hipersecreţie de catecolamine, glucagon, glucocorticoizi şi hormon de creştere. Estimativ, doza totală iniţială de insulină reprezintă cam 1/10 din glicemie şi se împarte în părţi egale pentru calea s.c. şi i.v. Ulterior se administreaza insulină i.v. la fiecare 2 ore, iar insulină s.c. din 6 în 6 ore. Dozele se stabilesc în funcţie de valorile glicemiei (determinate la fiecare 2 ore) şi de sensibilitatea individuală la insulină. Folosirea celor două căi (i.v. şi s.c.) urmăreşte stabilirea unui efect rapid şi de durată apărut pe fondul unei insulinemii uniforme. Unele studii recomandă folosirea insulinei cu acţiune rapidă în perfuzie i.v. continuă, la un ritm de 0,1 U/kg-corp/oră. Se susţine această modalitate terapeutică ţinînd seama de faptul că supresia maximală a cetogenezei se poate realiza cu 0,1 U/kg-corp/oră de insulină cristalină. În practica clinică această metodă este puţin utilizată, întrucît prezintă anumite inconveniente: necesită o pompă cu debit ajustabil, deoarece administrarea picătură cu picătură are un debit variabil; întreruperea imprevizibilă a perfuziei privează organismul de insulină; adsorbţia acesteia pe sticla sau tubul de polietilenă al flaconului cu soluţia de perfuzat necesită adăugarea de albumină umană. Adsorbţia poate fi însă împiedicată prin introducerea a 5 ml de sînge recoltat de la bolnav în flaconul de perfuzat. În practica clinică se întîlnesc numeroase situaţii care necesită cantităţi mai mari de insulină decît 0,1 U kg-corp/oră, datorită severităţii deshidratării, intensităţii acidozei, hipersecreţiei de hormoni de contrareglare etc. Administrarea i.v. intermitentă este preferată de majoritatea autorilor, fiind uşor de realizat în orice serviciu medical. Insulina se introduce i.v. pînă la dispariţia corpilor cetonici, după care se continuă cu administrarea s.c. din 6 în 6 ore. Introducerea ei pe cale i.v. se face numai după instituirea perfuziei cu ser fiziologic. În caz contrar este posibil, prin scăderea bruscă a glicemiei şi, implicit, a forţei osmotice generate de aceasta, să apară colapsul vascular. De asemenea, scăderea bruscă a glicemiei nu se însoţeşte de o reducere corespunzătoare a osmolilor idiogeni din celulele nervoase, ceea ce duce la atragerea apei din interstiţii şi apariţia edemului cerebral. Fără a exista o explicaţie, acest fenomen se produce cel mai frecvent la scăderea glicemiei de la 400 mg% la 300 mg%. *Corectarea deshidratării deficitului sodic şi a acidozei.* Se realizează în mare parte împreună. Acest lucru se datoreşte faptului că întrebuinţarea soluţiilor cu proprietăţi alcalinizante aduce un important aport hidric şi reface în parte pierderile de Na^+. Soluţiile folosite în acest scop sînt: serul fiziologic, serul fiziologic diluat cu apă distilată în părţi egale (sol. NaCl 4,5 g%), serurile alcaline

Scanned with OKEN Scanner

[hiperton (A_1) cu osmolaritate 395 m Osm/l, izoton (A_2) cu osmolaritate 309 m Osm/l, hipoton (A_3) cu osmolaritate de 222 m Osm/l] și serurile glucozate (compoziția serurilor alcaline este prezentată în cadrul *acidozei metabolice*). Cantitatea de lichide reținută de un bolnav adult aflat în comă diabetică este cuprinsă între 70—85 ml/kg-corp, iar pentru un copil, de 100—120ml/kg-corp. În unele situații se poate folosi drept alcalinizant soluția THAM. Ea conține trihidroximetil-aminometan 36,5 g, NaCl 1,62 g și apă distilată ad 1 000 ml. Acțiunea alcalinizantă se datorează reacției bazei aminate cu dioxidul de carbon, formînd bicarbonat. În tratamentul comei diabetice cetoacidozice se recomandă a nu se folosi bicarbonatul de sodiu, întrucît alcalinizarea rapidă produsă de acesta se poate însoți de apariția unor accidente grave. Acestea sînt reprezentate de agravarea hipoxiei tisulare, inducerea edemului cerebral, scăderea bruscă a potasemiei, apariția hipernatremiei și a alcalozei metabolice hipocloremice. Hipoxia tisulară apare datorită faptului că alcalinizarea rapidă scade gradul de disociere al oxihemoglobinei (în cetoacidoza diabetică, scăderea 2,3-difosfogliceratului din hematii induce creșterea afinității hemoglobinei pentru O_2, a cărui eliberare este menținută doar de acidoza metabolică). În consecință, poate apărea acidoza lactică (se creează condiții de energogeneză în anaerobioză). Permeabilitatea diferită pentru CO_2 și HCO_3^- la nivelul barierei hematoencefalice permite, în condițiile unei ridicări bruște a pH-ului sangvin, instalarea edemului cerebral. Faptul că CO_2 traversează ușor această barieră, iar HCO_3^- mult mai lent, permite crearea unei acidoze localizate în sistemul nervos central. În felul acesta se produce vasodilatația vaselor cerebrale, creșterea fluxului sangvin local, mărirea permeabilității capilare și instalarea edemului cerebral. Scăderea bruscă a potasemiei prin alcalinizare rapidă (K^+ trece în celule) poate declanșa, în condițiile unei hipopotasemii inițiale, apariția unor tulburări grave de ritm cardiac. Aportul ridicat de Na^+ adus de soluția de bicarbonat creează, în condițiile unei natremii normale sau ușor ridicate, riscul apariției sau accentuării osmolarității plasmatice. Soluțiile alcaline A_1, A_2, A_3 înlătură complet (cu excepția hipernatremiei indusă de A_1) toate dezavantajele soluției de bicarbonat. Alcalinizarea nu mai este brutală, ci lentă, întrucît A_1, A_2, A_3 conțin o putere de tamponare acidă de cîteva ori mai mică decît cea a bicarbonatului. În cazurile care evoluează cu hipernatremie importantă și acidoză severă greu reductibilă poate fi utilizată soluția THAM, în doză de 0,5—1,0 mMol/kg-corp/oră, însumînd în 12 ore 3,8—8,9 mMol/kg-corp. Are avantajul că disociază foarte bine în mediul intracelular. Prin efectul lor anticetogenetic, soluțiile glucozate au un important rol în reducerea acidemiei. Corectarea lor cu insulină asigură pătrunderea glucozei în celule, care nu numai că blochează cetogeneza, dar și accelerează arderea corpilor cetonici. Se preferă soluțiile glucozate hipertone 20%, întrucît s-a observat că pe măsură ce debitul orar de glucoză este mai mare, cu atît cetonemia se reduce mai repede. Cantitatea de glucoză administrată pe 24 de ore trebuie să depășească 300 de g/24 ore. Soluțiile glucozate se introduc în terapia comei diabetice doar cînd glicemia scade sub 300 mg%. În afara rolului anticetogenic, soluțiile glucozate previn scăderea bruscă a osmolarității plasmatice (sub efectul hipoglicemiant al insulinei) mai ales la bolnavii prezentînd hiponatremie. Se evită

Scanned with OKEN Scanner

în acest fel constituirea colapsului vascular şi a edemului cerebral. În cazul apariţiei acestuia din urmă este necesară introducerea perfuziilor cu manitol 20%, în cantităţi de 1,5—2,0 mg/kg-corp, hemisuccinat de hidrocortizon, oxigenoterapie şi asigurarea hiperventilaţiei (eventual ventilaţie mecanică) pentru scăderea $PaCO_2$ (ameliorînd acidemia cerebrală scade fluxul sangvin local şi, implicit, cantitatea de lichid transvazat în interstiţiu). Folosirea soluţiilor glucozate mai are avantajul că, prin metabolizarea în organism a glucozei, eliberează un volum echivalent de apă care diluează excesul electrolitic adus de soluţiile alcaline hipertone. În primele două ore de tratament, la adult, se introduc în jur de 3 litri soluţie perfuzabilă. Ritmul de administrare este rapid în primele două ore, apoi devine mai lent. Se folosesc, în medie, în mod alternativ, ser fiziologic şi ser alcalin, în proporţie de 2/3 ser fiziologic şi 1/3 alcaline. Cu cît gradul de deshidratare şi de acidoză este mai mare, cu atît mai mult cantitatea iniţială de ser fiziologic este mai crescută. Pentru corectarea simultană a deficitului hidroelectrolitic şi a tulburărilor acidobazice este necesară evaluarea osmolarităţii plasmatice şi a structurii acesteia (natremia şi glicemia). În hiperosmolaritatea predominant hipernatremică se preferă corectarea acidemiei prin soluţii alcaline hipotone, iar rehidratarea prin utilizarea serului fiziologic diluat în părţi egale cu apă distilată. Se poate, de asemenea, întrebuinţa, atunci cînd glicemia a scăzut sub 300 mg%, serul glucozat 5% normocorectat cu insulină, care, prin antrenarea glucozei în sectorul celular, permite eliberarea unei mari cantităţi de lichid capabil să dilueze concentraţia natremiei. În hiperosmolaritatea predominant hiperglicemică, acidemia se corectează cu soluţii alcaline izotone, iar rehidratarea se face cu ser fiziologic. În hiperosmolaritatea exclusiv hiperglicemică, pentru evitarea diminuării bruşte a osmolarităţii plasmatice sub acţiunea hipoglicemiantă a insulinei, se întrebuinţează soluţii alcaline hipertone şi serul fiziologic. Întrebuinţarea serurilor alcaline, mai ales izotone şi hipertone, restabileşte în parte deficitul sodic al organismului. *Corectarea deficitului de potasiu* se face în funcţie de valoarea kaliemiei. Dacă valoarea acesteia este mai mică de 3,5 mEq/l (în absenţa tratamentului insulinic apropiat) se anticipează o depleţie marcată de K^+ care trebuie corectată din prima oră de tratament. Se administrează din soluţia de KCl 200 g/l cel puţin 4 g (1 g KCl este conţinut în 5 ml soluţie 20%) la 1 litru de ser perfuzabil. Potasiul nu se introduce în serurile alcaline, ci doar în serul fiziologic sau glucoza 5%. Dacă potasemia iniţială este normală sau crescută, se introduce potasiu cam la 2—3 ore de tratament. Acest lucru se datorează faptului că insulina şi ridicarea pH-ului antrenează trecerea K^+ în celulă. Reducerea potasemiei devine şi mai evidentă prin administrare de glucoză, întrucît refacerea fiecărui gram de glicogen se însoţeşte de depunerea a 0,36 mEq K^+. Dacă diureza este prea mare (peste 3—5 l/zi) se elimină o cantitate importantă de K^+ prin urină, ceea ce indică încetinirea ritmului de perfuzare. În situaţiile în care se constată reducerea marcată a kaliemiei, se introduc i.v. în 250 ml ser fiziologic cîte 3 g KCl. Se poate apela, de asemenea, la aportul suplimentar pe care îl aduce penicilina potasică (1,7 mEq K^+ la 1 milion de unităţi) folosită pe cale i.m. Cantitatea de potasiu necesară evitării hipopotasemiei trebuie să fie cu atît mai mare cu cît gradul de acidoză a fost mai avansat. În **A.D.** severe se folosesc între 200—250 mEq/zi. **Conduita practică.** Orientarea diagnosticului

spre **A.D.** severă se face ţinînd seama de astenia marcată a bolnavului, respiraţia Küssmaul cu halenă acetonemică şi deshidratarea moderată sau intensă. Dacă pacientul se ştie diabetic, aceste manifestări clinice întăresc suspiciunea de **A.D.** severă. Se recoltează sînge pentru a se determina glicemia, ionograma şi parametrii Astrup. Se montează, pînă la sosirea rezultatelor, o perfuzie cu ser fiziologic. În general, cantitatea iniţială a acestuia este cu atît mai mare cu cît deshidratarea apreciată clinic este mai pronunţată. Se perfuzează între 500—750 ml ser fiziologic, după care se montează serul alcalin, în funcţie de valoarea osmolarităţii plasmatice (apreciată prin rezultatul glicemiei şi al natremiei): Osm plasmatică = (natremia mEq/l + + 10) 2 + $\frac{\text{glicemia mg\%}}{18}$ + + $\frac{\text{uremia mg\%}}{6}$. Întrucît ureea este uşor difuzabilă prin toate membranele biologice, valoarea ei nu se ia în calculul presiunii osmotice eficace. Cînd osmolaritatea calculată depăşeşte 340 m Osm/l, se recomandă folosirea soluţiilor hipotone. Pentru natremii mai mari de 147 mEq/l se folosesc serurile alcaline hipotone, alternînd cu amestecul dintre ser fiziologic şi apă distilată în proporţii egale. La 250 ml A_3 se alternează 500 ml amestec ser fiziologic şi apă distilată, după care modalitatea de perfuzare se reia. Nu se administrează direct i.v. apă distilată, datorită inducerii hemolizei. În unele situaţii, cînd pH-ul este extrem de coborît şi natremia mult crescută, şi se constată o rezistenţă crescută la alcalinizare, se pot administra în ritm lent cantităţi mici de soluţie THAM în doze de cîte 50—100 ml, repetate la nevoie. Ulterior se poate trece la folosirea serurilor alcaline. Cînd natremia este cuprinsă între 137—147 mEq/l se recomandă folosirea serului alcalin izoton. Acesta se administrează alternativ, în proporţie de 1 la 2, cu serul fiziologic. La 500 ml ser fiziologic se perfuzează 250 ml A_2. Pentru natremii sub 137 mEq/l se recomandă întrebuinţarea serului alcalin hiperton alternînd în proporţie de 1 la 2 cu serul fiziologic. Ritmul perfuziilor este rapid în primele 2 ore (1,0—1,5 l/oră), exceptînd bolnavii cu cardiopatii cronice, hipertensiuni şi vîrstnicii. Ulterior ritmul se încetineşte. Din momentul aflării glicemiei, se introduce subcutanat, din 6 în 6 ore, şi intravenos, din 2 în 2 ore, insulina cristalină. Dozele pot fi mai mici sau mai mari, în funcţie de valoarea glicemiei, gradul de deshidratare, de acidemie şi de condiţiile etiopatogenice care au indus **A.D.** severă. Se estimează cam la o zecime din valoarea glicemiei totalul iniţial de insulină, care se injectează în părţi egale pe cale s.c. şi i.v. Ulterior se merge pe doze care, pe cale i.v. sînt, în general, mai mari decît cele s.c. Administrarea insulinei pe cale i.v. încetează cînd dispare cetonuria. Potasiul se introduce cu atît mai precoce cu cît kaliemia este mai mică. Este deosebit de important a se obţine revenirea spre normal a pH-ului şi a glicemiei fără a se produce scăderea prea marcată a potasemiei. Trebuie subliniat că alcalinizarea rapidă, reducerea intensivă a glicemiei şi creşterea importantă a diurezei reduc K^+ plasmatic, ceea ce poate precipita instalarea unor aritmii cardiace grave. De regulă, se folosesc 1,0—1,5 g KCl soluţie 20% dizolvate în 250 ml ser fiziologic sau glucoză 5%. Creşterea cantităţii pînă la 3 g pe 250 ml soluţie perfuzabilă, necesară în hipokaliemiile severe, poate fi greu tolerată de bolnav, datorită caracterului iritativ asupra peretelui venos. O dată cu scăderea glicemie

Scanned with OKEN Scanner

sub 300 mg% se introduc serurile glucozate hipertone 20%, succedate în proporţie egală cu serul fiziologic şi serurile alcaline. Flacoanele de glucoză sînt corectate cu insulină (1 U la 2 g glucoză). Potasiul se administrează în continuare, dacă se menţine tendinţa de reducere a kaliemiei sub 4 mEq/l. Cînd pH-ul actual atinge 7,25, se întrerupe administrarea soluţiilor alcaline, care, dacă ar fi continuată, ar duce la apariţia alcalozei metabolice. Se continuă perfuzarea doar cu glucoză 20% (scade cetonemia) şi serul fiziologic. Cînd pH-ul atinge 7,30 se întrerupe perfuzia. Înainte de a face acest lucru se testează toleranţa digestivă prin ingerarea de apă sau de compot. Dacă bolnavul nu vomită, se sistează perfuziile şi se reia alimentaţia orală cu ceai, compot, griş cu lapte, supe de legume. Insulinoterapia se continuă din 6 în 6 ore cu insulină cristalină. Restabilirea echilibrului acidobazic şi a toleranţei digestive se obţin după aproape 8—12 ore de tratament. În toată această perioadă se administrează în jur de 8—10 l lichide perfuzabile, din care 1/2 ser fiziologic, 1/4 seruri alcaline şi 1/4 soluţii glucozate. În unele situaţii tratamentul **A.D.** severe implică luarea unor măsuri terapeutice speciale: administrare de hemisuccinat de hidrocortizon (250—1 000 mg/zi) asociat soluţiilor macromoleculare de dextran şi unei bune hidratări în colapsul vascular; tonicardiac, pe cale i.v. (lanatosid C, 1 f la 8 ore), în cazul apariţiei fenomenelor de insuficienţă cardiacă; antibioterapie, dacă decompensarea a fost cauzată de o infecţie bacteriană (la vîrstnici se recomandă ca antibioterapia să se administreze de regulă, mai ales că orice glicemie care depăşeşte 250 mg% se însoţeşte de o deprimare a fagocitozei).

Tabelul 1

Cauzele declanşante ale acidozei diabetice

Întreruperea tratamentului cu insulină
Scăderea prea mare a dozelor de insulină
Întreruperea tratamentului cu sulfamide hipoglicemiante
Abaterile de la dieta hipoglucidică
Infecţiile acute
Intervenţiile chirurgicale
Accidentele vasculare (cardiace, cerebrale etc.)
Abdomenul acut
Sarcina
Emoţiile puternice
Coma diabetică inaugurală

ACIDOZĂ LACTICĂ (A.L.), scădere a pH-ului sangvin sub 7,35 şi creştere a lactacidemiei peste limita superioară a normalului de 2 mEq/l, în condiţiile în care sînt excluse alte cauze de acidoză. CADRUL ETIOPATOGENIC ŞI LEZIONAL. Condiţiile în care poate apărea **A.L.** sînt prezentate în tab. 1 (pag. 26). Creşterea lactacidemiei nu se produce de regulă doar prin intervenţia unui singur mecanism, ci prin combinarea mai multora, dintre care unul se dovedeşte a fi domi-

Scanned with OKEN Scanner

nant. *Producția excesivă de acid lactic* constituie cauza declanșării **A.L.**, cînd este depășită capacitatea de metabolizare a lactatului. Creșterea lactacidemiei apare și în condiții fiziologice, dar revenirea la concentrația normală se face într-un timp scurt, de cîteva minute. Acest lucru se întîmplă, spre exemplu, în efortul fizic intens, cînd lactatul plasmatic atinge concentrații de 20 de ori mai mari decît cele fiziologice. Cînd, din anumite cauze, hiperlactacidemia rămîne persistentă sau are tendința de a crește, se constituie **A.L.** Scăderea pH-ului se datorează faptului că acidul lactic este un acid puternic și ușor difuzibil în lichidele biologice. Anaerobioza reprezintă una dintre cele mai frecvente situații în care are loc creșterea producției de acid lactic. Reducerea cantității de O_2 la nivel tisular împiedică continuarea glicolizei anaerobe cu cea aerobă, ceea ce favorizează acumularea unor mari cantități de acid piruvic. Prin acceptarea a 2 H^+ acesta trece în acid lactic. Reversibilitatea este vaabilă doar în prezența O_2. Scăderea posibilităților de aprovizionare cu O_2 a țesuturilor se întîlnește în numeroase situații clinice: stările de șoc, anemiile grave, hipoxemii severe etc. Stările de șoc, indiferent de natura lor (posttraumatice, hemoragice, cardiogene, postoperatorii, infecțioase, alergice) se însoțesc de hiperlactacidemie. Prelungirea insuficienței circulatorii și, implicit, a hipoxiei tisulare duce la mărirea progresivă a lactatului plasmatic și la constituirea **A.L.** Pe de altă parte, tulburările hemodinamice caracteristice șocului realizează o importantă hipoxie hepatică care, la rîndul ei, împiedică metabolizarea acidului lactic. În aceste condiții, ficatul nu numai că nu mai poate metaboliza lactatul aflat în exces, dar el însuși devine un mare producător de lactat. La rîndul ei, acidoza creată inhibă gluconeogeneza hepatică, pornind de la lactat, și agravează hipoxia hepatocitară. Anemiile severe (Hb < 5 g %), datorită scăderii capacității de transport a O_2, induc hipoxie periferică. Întrucît metabolizarea acidului piruvic în ciclul Krebs este împiedicată prin lipsa de O_2, asigurarea energiei organismului se face prin creșterea glicolizei anaerobe, ceea ce implică producerea unor cantități mari de acid lactic. Hipoxemia sangvină poate produce o hiperlactacidemie importantă numai la valori foarte scăzute ale PO_2 (<60 mm Hg). Cel mai frecvent ea apare în insuficiența respiratorie acută sau cronică avansată. Alcaloza intervine în apariția **A.L.** prin creșterea gradului de afinitate a hemoglobinei pentru oxigen și prin favorizarea efectului vasoconstrictor periferic. În felul acesta se creează condiții de anaerobioză tisulară și, implicit, de formare a unor cantități suplimentare de lactați. Administrarea de necesitate a adrenalinei în cantități crescute poate favoriza creșterea lactacidemiei prin stimularea fosforilazică a glicogenolizei și prin inducerea vasoconstricției periferice. Efect similar, dar de amploare mult mai mică, apare în condiții de stress, cînd eliberarea crescută de catecolamine și glucagon accelerează glicogenoliza hepatică și musculară și, prin aceasta, producția de acid lactic. Leucemiile se însoțesc destul de des de hiperlactacidemie, a cărei concentrație poate atinge uneori 25 mEq/l. Cele mai frecvente hemopatii asociate **A.L.** sînt leucemia acută mieloidă sau limfatică și limfoamele maligne (boala Hodgkin, tumora Burkitt). S-a constatat că țesutul tumoral prezintă o glicoliză anaerobă chiar în condițiile în care aportul de O_2 este suficient. Glicoliza este cu atît mai intensă, cu cît celulele tumorale au caracter pregnant malign. Hiperlactacidemia este favorizată și de faptul că funcția hepatică de înlăturare a lactatului este alterată datorită stării toxice pe care o imprimă elibe-

Scanned with OKEN Scanner

rarea în circulaţie a produşilor de metabolism leucemici. Diabetul zaharat se asociază cu **A.L.** mai ales în condiţiile în care echilibrul metabolic este deficitar. **A.L.** apare fie spontan (nu se constată hipoxie celulară evidentă sau cauza declanşantă este prea puţin importantă în raport cu gradul acidozei metabolice), fie în urma unor tulburări hemodinamice secundare infarctului de miocard, infarctului mezenteric, septicemiilor, stărilor şocogene etc. Pe lîngă aceste cauze, la diabeticii aflaţi pe tratament cu biguanide (de genul fenforminului sau metforminului), intervine blocarea gluconeogenezei pornind de la lactat. De asemenea, aceste hipoglicemiante orale pot creşte glicoliza anaerobă, datorită blocării respiraţiei celulare şi a fosforilării oxidative. Se pare că ele intervin asupra energogenezei la nivelul aparatului mitocondrial, a cărei perturbare favorizează acumularea de acid lactic. Coexistenţa insuficienţei renale (prin micro- sau macroangiopatie diabetică) permite acumularea biguanidelor. Dacă se asociază diabetului şi o hepatopatie dismetabolică, se produce o încetinire pronunţată a inactivării fenforminului. Persistenţa îndelungată şi la concentraţii crescute a acestor biguanide accentuează gradul de lactacidemie. *Defectul de utilizare a lactaţilor* reprezintă mecanismul dominant al apariţiei **A.L.** în hepatopatiile acute sau cronice (grave). Alterarea funcţiilor hepatocitare, îndeosebi a gluconeogenezei din lactat, favorizează acumularea acestuia în plasmă. Interesant este faptul că, în hepatitele acute, scăderea capacităţii de conjugare a amoniacului (cu proprietăţi bazice) poate neutraliza efectul acidotic al lactatului, ba chiar să-l şi depăşească. Aşa se explică varietatea tulburărilor acidobazice din hepatitele acute, care merg de la acidoze pînă la alcaloze metabolice. Intoxicaţia alcoolică se însoţeşte de creşterea lactatului plasmatic datorită blocării metabolizării acestuia şi stimulării producţiei de acid lactic (reducerea $NADH_2$, rezultat din metabolizarea etanolului, la NAD, se face pe seama creşterii acidului lactic). *Defectul de eliminare a lactaţilor* are o importanţă mai mică în declanşarea **A.L.** La concentraţii normale, lactaţii sînt reabsorbiţi renal aproape în întregime. Scăderea capacităţii de filtrare glomerulară, asociată unei producţii lactice extrarenale însemnate poate declanşa instalarea **A.L. Patogenia complicaţiilor. A.L.** se complică cu colaps vascular şi insuficienţă cardiacă ireductibilă, tulburări de ritm cardiac grave, sindrom hemoragic şi comă. Colapsul vascular poate fi cauza, dar şi consecinţa **A.L.** Creşterea lactacidemiei peste o anumită limită determină un puternic efect vasodilatator periferic, care nu poate fi decît parţial compensat de acţiunea tonogenă a sistemului adrenergic şi glucocorticoid. Aceasta explică scăderea tensiunii arteriale şi apariţia tendinţei la colaps. Acidemia este responsabilă de perturbarea automatismului cardiac şi de generarea aritmiilor grave. Totodată, ea scade forţa de contracţie a miocardului şi precipită instalarea insuficienţei cardiace. Restabilirea funcţiei de pompă a cordului nu se poate realiza în mod eficient decît după creşterea pH-ului peste 7,20. Sindromul hemoragipar apare datorită instalării unei coagulopatii de consum, prin favorizarea constituirii de microtromboze de către acidoză la nivelul microcirculaţiei. El reprezintă de multe ori complicaţia terminală a **A.L.** Coma apare în fazele avansate ale **A.L.** Ea se constituie datorită prăbuşirii tensionale, scăderii mai pregnante a pH-ului cerebral comparativ cu cel arterial (favorizează constituirea edemului cerebral) şi eventualelor hemoragii cerebrale secundare coagulopatiei de

Scanned with OKEN Scanner

consum. DIAGNOSTIC CLINIC. Debutul clinic al **A.L.** este de cele mai multe ori brutal, instalîndu-se în cîteva ore. Uneori apare un sindrom dureros prodromal, caracterizat prin dureri difuze la nivelul musculaturii membrelor, asociate contracturii spastice intermitente și asteniei musculare marcate. Acestora li se adaugă dureri cu caracter violent la nivelul toracelui și abdomenului, asemănătoare celor produse în angina pectorală sau în sindromul de ischemie mezenterică. Ele sînt însoțite de senzație de greață și vomă. Manifestările apar cu cîteva zile înainte de descoperirea acidozei. Prezența lor trebuie să atragă atenția asupra posibilității instalării **A.L.**, mai ales la pacienții aflați sub tratament cu metformin sau fenformin. Identificarea hiperlactacidemiei impune suspendarea imediată a medicației cu biguanide, ceea ce aduce o ameliorare evidentă a stării clinice și biologice. În perioada de stare, manifestările subiective și obiective au un pronunțat caracter sever. **Simptome și semne generale.** Bolnavii prezintă senzație de epuizare extremă, sînt hipotermici (15% din cazuri), palizi, oligurici și au un grad de deshidratare mai mult sau mai puțin marcat (25%). Aceasta din urmă se constituie după pierderile suplimentare de apă prin ventilație, datorate respirației acidotice (3 ml/kg-corp/oră), antrenării prin urină (la diabetici) a unor cantități suplimentare de lichide prin diureza osmotică indusă de glicozurie, lipsei de aport hidric consecutivă obnubilării sau comei. Contrastul între gradul redus de deshidratare și oligoanuria precoce constituie un semn clinic în favoarea **A.L. Simptome și semne cardiovasculare.** Sînt dominate de scăderea valorilor tensionale și de reducerea diferențialei între presiunea sistolică și cea diastolică. Colapsul, frecvent, grav și greu reductibil terapeutic, este instituit, în afara scăderii marcate a rezistenței periferice, de reducerea forței de contracție a miocardului (prin acidoză). Dacă alterarea stării de conștiență nu s-a produs, bolnavii acuză dispnee, înceţoşarea vederii și palpitații. Pulsul este rapid și greu perceptibil. **Simptome și semne respiratorii.** Respirația bolnavilor este de tip acidotic, amplă, profundă și rapidă. Ea poate fi confundată cu respirația Küssmaul, dar lipsește mirosul de acetonă. Ventilația din **A.L.** reprezintă un mijloc de compensare a tendinței de scădere a pH-ului sangvin, prin scăderea $PaCO_2$. **Simptome și semne nervoase.** În stadiile inițiale bolnavii prezintă o stare de agitație nemotivată. În **A.L.** constituită, starea de conștiență variază de la simpla obnubilare (în aproximativ 20% din cazuri) pînă la coma profundă cu pierderea totală a cunoștiinței (80% din cazuri). Semnele clinice de localizare nervoasă lipsesc, cu excepția cazurilor în care **A.L.** a fost declanșată de un accident vascular cerebral. DIAGNOSTIC PARACLINIC ȘI DE LABORATOR. **Examenul sîngelui.** *Parametrii Astrup.* Se constată scăderea pH-ului sangvin sub 7,10, reducerea rezervei alcaline sub 10 mEq/l și scăderea compensatorie a $Pa\,CO_2$ sub 15 mm Hg. *Acidul lactic* crește la valori care depășesc 5—7 mEq/l, atingînd, în unele cazuri, 40 mEq/l sau chiar mai mult. Valoarea sa normală este de 1,5 mEq/l. *Acidul piruvic* se ridică de la valorile sale fiziologice de 0,15 mEq/l pînă la niveluri de 10—15 ori mai mari. Nivelul sangvin real al acizilor piruvic și lactic poate fi apreciat corect numai dacă se respectă anumite reguli privind recoltarea și dozarea acestora (bolnavul trebuie să fie în repaus de cel puțin 30 de minute, recoltarea să se facă fără garou, să se evite hemoliza, deproteinizarea să fie rapidă, serul să fie păstrat la gheață etc.). Raportul acid lactic/acid piruvic care, în mod normal, este în

Scanned with OKEN Scanner

jur de 10, ajunge în **A.L.** la 20, 30 sau, în cazuri rare, chiar la 80. Această mărire este consecința creșterii disproporționat de mari a acidului lactic față de cea a acidului piruvic. Sînt cazuri de **A.L.** care evoluează cu valori ridicate ale lactacidemiei și piruvicemiei, dar al căror raport nu depășește 10. Acestea au, în general, un grad moderat de severitate și un mare potențial de reversibilitate. *Sodiul plasmatic* este de obicei în limite normale. Creșterea sa, asociată ridicării variabile a glucozei și acidului lactic explică mărirea osmolarității plasmatice. *Cloremia* este scăzută. *Potasemia* este relativ puțin ridicată în contrast cu severitatea acidozei. *Fosforemia* este ridicată, posibil datorită eliberării sale în cantități crescute din țesuturile supuse acidozei. *Deficitul anionic* este foarte evocator pentru **A.L.**, în absența unei alte cauze de acidoză. El este dat de diferența dintre suma cationilor sangvini (Na^+ și K^+) și cea a anionilor (HCO_3^-, Cl^-). Valoarea obținută reprezintă echivalentul anionic al proteinelor, grupărilor fosfat, sulfat, acizilor organici și normal este de 16 mEq/l. În caz de acidoză, radicalul anionic al substanței acide înlocuiește bicarbonatul care servește la tamponarea lui, astfel încît diferența între $Na^+ + K^+$ și $HCO_3^- + Cl^-$ este și mai mare. În **A.L.**, reducerii HCO_3^- i se asociază și scăderea Cl^- (la nivel renal se produce creșterea reabsorbției lactatului în defavoarea Cl^-), iar deficitul anionic atinge valori care depășesc uneori 40 mEq/l. *Glicemia* este normală, crescută sau scăzută. Valori scăzute, întîlnite la un diabetic nesupus terapiei cu insulină sau sulfamide hipoglicemiante, reprezintă un indicator al blocării gluconeogenezei și al riscului de constituire al hiperlactacidemiei. Chiar la diabetici, în **A.L.**, glicemia atinge niveluri moderat crescute — de obicei sub 200 mg %. Tendința către **A.L** poate fi apreciată prin calculul raportului molar glucoză/lactat, ambele exprimate în μ Mol/l. Un raport situat sub 5 indică iminența acidozei lactice, care se confirmă prin scăderea raportului sub 3. *Corpii cetonici plasmatic* pot fi moderat crescuți, în special pe seama acidului beta-hidroxibutiric. Prezența lor se datorează creșterii lipolizei, prin hipercatecolaminemia secundară șocului. Cetonemia din **A.L.** nu are nici intensitatea și nici rezistența la insulinoterapie întîlnite în cetoacidoze. *Azotemia* este aproape constantă, variind între 50—200 mg %. Creșterea ei se datorează catabolismului endogen intens, insuficienței renale funcționale (prin reducerea valorilor tensionale) și deshidratării. *Alaninemia* este găsită aproape în mod constant crescută în **A.L.** Nivelul ei plasmatic atinge valori de 6 ori mai mari decît cele fiziologice. Mărirea concentrației serice se datorează creșterii valorilor piruvatului intracelular care forțează transformarea sa, prin transaminare, în alanină. Pe de altă parte, apare scăderea utilizării hepatice a alaninei plasmatice (transformarea în acid piruvic și glucoză) datorită acumulărilor mari de acid piruvic intracelular. Raportul dintre alanină și acid piruvic se ridică, în **A.L.**, de la valorile normale de 3,3 la valori mai mari de 10. El indică blocarea gluconeogenezei și explică apariția hipoglicemiei. **Examenul de urină.** Se constată scăderea pH-ului urinar, prezența glicozuriei (la diabetici) și a corpilor cetonici în cantități nesemnificative. De cele mai multe ori cetonuria este complet absentă. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Se face cu celelalte forme etiologice de acidoză metabolică. Prezența hiperlactacidemiei, absența cetonuriei, evidențierea deficitului anionic mai mare de 20 mEq/l, neexplicată prin acumularea altor anioni decît a lactatului,

Scanned with OKEN Scanner

frecvența ridicată a colapsului cardiovascular greu reductibil și a tulburărilor de conștiență tranșează diagnosticul în favoarea **A.L.** De asemenea, diferențierea se face cu acidoza respiratorie, în care se constată — în contrast cu acidozele metabolice —, prezența hipoventilației pulmonare, creșterea $PaCO_2$ și a rezervei alcaline (compensator). EVOLUȚIE, PROGNOSTIC, COMPLICAȚII. Evoluția și prognosticul **A.L.** sînt favorabile cînd lactacidemia nu atinge valori ridicate, cînd raportul lactat/piruvat rămîne apropiat de 10, cînd terapia este aplicată precoce și se reușește reversibilitatea terapeutică sau spontană a cauzei declanșante. Sînt studii care arată că supraviețuirea bolnavilor în șoc este de 100%, dacă lactacidemia este sub 4,3 mEq/l, pentru a scădea la 33% la valori cuprinse între 4,4 și 8 mEq/l și la numai 15% cînd valorile au depășit 9 mEq/l. Dacă se ajunge în stadiul de acidoză lactică complet constituită și raportul lactat/piruvat este mult crescut peste 10, posibilitatea reconversiei acidului lactic în acid piruvic este practic blocată. Aceasta explică prognosticul nefavorabil înregistrat în aproape toate statisticile. Gravitatea deosebită a **A.L.** crește la organismele tarate a căror rezistență în fața agresiunii acidotice este mult scăzută. În **A.L.** idiopatice, prognosticul este grav și datorită faptului că tratamentele actuale nu se adresează cauzei intime care dirijează apariția hiperlactacidemiei. Prezența acidozei și a tulburărilor hidroelectrolitice sînt responsabile de apariția colapsului ireversibil, a insuficienței cardiace, a aritmiilor cardiace grave, coagulopatiei de consum, a morții subite sau a comei. TRATAMENT. Se suprapune, în mare parte, celui consacrat *acidozei metabolice*. De aceea, în cele ce urmează, redăm numai aspectele terapeutice particulare. **Tratamentul patogenic.** Se urmărește combaterea colapsului cardiovascular, reducerea acidozei metabolice, corectarea hipoxiei tisulare, scăderea producției de acid lactic și îndepărtarea lactatului existent. *Combaterea colapsului* reprezintă măsura terapeutică esențială care trebuie luată în perioada constituirii **A.L.** Colapsul cardiovascular constituie cauza cea mai frecventă de deces a bolnavilor cu **A.L.** Insuficiența circulatorie prin hipoxia pe care o generează agravează acidoza care, la rîndul ei, accentuează gradul de insuficiență circulatorie. În scopul ridicării valorilor tensionale se folosesc soluții de ser fiziologic, de dextran, preparate de plasmă, hemisuccinat de hidrocortizon, izoproterenol și dopamină. Serul fiziologic se administrează în cantități de 2—4 l/zi sau chiar mai mult. Datorită faptului că părăsește rapid spațiul vascular trecînd în interstițiu, perfuzia sa trebuie alternată cu cea de dextran sau preparate de plasmă umană. Dintre dextrani se preferă utilizarea dextranului 70, care se elimină mai lent prin urină. După administrarea sa, volumul sangvin crește cu ceva mai mult decît echivalentul cantității perfuzate, prin atragerea apei din interstițiu. Prin efectul ei de volum, perfuzia cu soluții de dextrani crește tensiunea arterială, debitul cardiac și întoarcerea venoasă, îmbunătățind astfel perfuzia tisulară. De asemenea, prin efectul antiagregant, dextranii reduc posibilitatea formării de microtromboze și constituirii coagulopatiei de consum. Dozele de dextran variază de la un caz la altul, nefiind însă indicat a se depăși 20 ml/kg-corp/zi. Preparatele de plasmă umană oferă același avantaj ca și dextranii, singurele inconveniente fiind prețul mai ridicat și riscul transmiterii virușilor hepatitei (dacă nu sînt pasteurizate corect). Hemisuccinatul de hidrocortizon, în afara efectului

Scanned with OKEN Scanner

tonogen asupra aparatului cardiovascular, are în plus efect neoglucogenetic. El se administrează în doze mari, variind între 300 și 1 000 mg/zi. Izoproterenolul (isuprel) crește debitul cardiac prin acțiunea inotropică pozitivă și prin vasodilatația arterială sistemică, care reduc rezistența la scurgere a sîngelui. Efectul vasodilatator este mai pronunțat la nivelul patului vascular scheletal și mezenteric. Înainte de a recurge la administrarea de isuprel, trebuie asigurat aportul adecvat de lichide volemice. Dacă frecvența cardiacă este mai mare de 120 pe minut, izoproterenolul nu poate fi folosit decît după o prealabilă digitalizare intravenoasă. Se dizolvă în 500 ml ser fiziologic sau ser glucozat 5% 1 mg izoproterenol (5 fiole isuprel a 0,2 mg), din care se perfuzează 0,5—3,0 ml/min. Dopamina (intropin) tinde să ia locul izoproterenolului, deoarece are efecte nefavorabile mai puțin marcate asupra consumului de oxigen, frecvenței cardiace și rezistenței periferice. Se administrează în perfuzie i.v. o doză inițială la 2—5μg/kg-corp/min care, de la caz la caz, poate fi crescută ulterior în 5—10μg/kg corp/min, sau chiar la 20—50 μg/kg-corp/min. Doza și ritmul de administrare sînt în funcție de valorile tensiunii arteriale. Cînd aceasta crește brusc, ritmul perfuziei se încetinește sau chiar se întrerupe temporar. Pentru redresarea tensiunii arteriale nu se folosesc substanțele vasoconstrictorii periferice, deoarece creșterea rezistenței vasculare periferice accentuează hipoxia și agravează **A.L.** După ridicarea presiunii sangvine se pot asocia, sub control tensional, substanțe medicamentoase cu acțiune vasodilatatorie periferică. În felul acesta se urmărește ameliorarea perfuziei tisulare și reducerea gradului de anoxie răspunzătoare de formarea acidului lactic. Dintre acestea, cele mai des întrebuințate sînt hyderginul i.m. (1 ml/zi) și fentolamina (regitine) i.v., în doză inițială de 10—15 mg repetată la nevoie după 30 min. Acestea pot fi folosite uneori în combinație cu dopamina, mai ales cînd se constată instabilitatea creșterii tensionale. *Reducerea acidozei metabolice* se obține prin administrarea în doze mari de bicarbonat de sodiu (2—3 l de soluție 14‰ în 24 ore) sau soluție THAM. Ultima este utilă în cazurile care evoluează cu hipernatremie. Ritmul de perfuzare este mai rapid în prima parte a tratamentului. Nu se utilizează lactatul de sodiu, deoarece în **A.L.** anionul lactat nu este metabolizat și se acumulează, agravînd acidoza. În cazul în care se asociază și o insuficiență renală greu reductibilă chiar și în condițiile normalizării tensiunii arteriale, se recurge la dializa extrarenală. *Corectarea hipoxiei tisulare* se obține în primul rînd prin normalizarea valorilor tensionale și asigurarea unei perfuzii tisulare eficiente. Oxigenoterapia este indispensabilă în cazurile în care există hipoxemie cu $PaO_2 < 50$ mm Hg. Se administrează O_2 pe sondă nazofaringiană în doze de 6—8 l/min. Cînd corecția PaO_2 se dovedește a fi dificilă, bolnavul trebuie întubat și ventilat mecanic. Aceasta s-a dovedit a fi cel mai bun mijloc de oxigenoterapie în stările severe de șoc. Ea reduce mortalitatea de cel puțin 2—3 ori. *Scăderea producției de acid lactic* este dificil a fi obținută, în condițiile în care generarea excesivă a lactatului a fost deja declanșată. Aceasta se datorează faptului că nu dispunem încă de mijloace terapeutice eficiente. Fără a avea o valoare certă, se pot folosi, în scopul reducerii formării lactice, albastru de metil în doze de 5 mg/kg-corp (cu rol în regenerarea NAD-ului), amestecul de NAD, acid tiocianic, cocarboxilază și coenzima A sau citocromul C cu rol în activarea lanțului respirator celular. *Îndepărtarea lactatului existent* se realizează prin mai multe mij-

Scanned with OKEN Scanner

loace: inhalare de CO_2, administrare de dicloracetat, diureză forțată, dializă extrarenală. Inhalarea de dioxid de carbon 5% duce la scăderea lactatului doar în unele cazuri și numai în mod tranzitoriu. Acest lucru a plecat de la observația că hiperlactatemia nu apare decît la bolnavii prezentînd hipocapnie. Inhalarea de CO_2 vizează diminuarea hipocapniei secundare hiperventilației, cunoscută a bloca ciclul malat-oxalacetat și piruvat-malat. Administrarea de dicloracetat (activator al piruvatdehidrogenazei) are rezultate încurajatoare, chiar dacă acestea au încă un caracter experimental. Diureza forțată s-a dovedit eficace prin faptul că reduce anuria (care limitează mult lupta împotriva acidozei) și că, asigurînd o diureză abundentă, produce o eliminare suplimentară a lactatului prin urină. Se folosesc, în acest scop, manitolul în doze de 1 mg/kg-corp și în perfuzie i.v., sau furosemidul, 200—300 mg/zi i.m. Utilizarea lor se face numai după asigurarea patului vascular cu lichide volemice și ridicarea valorilor tensionale. Dializa extrarenală permite, o dată cu înlăturarea excesului hidric secundar perfuzării excesive, eliminarea lactatului seric și a fenforminului eventual implicat în geneza **A.L.** În lichidul de dializă, lactatul este înlocuit prin bicarbonat de sodiu. Prin dializă peritoneală se obține un clearence al lactatului de 10—75 ml/min, iar prin hemodializă, un clearence de 14 ml/min. **Tratamentul etiologic** se adresează factorilor incriminați în geneza **A.L.** (v. tab. 1, pag. 26). Reținem, în ceea ce privește tratamentul cu biguanide, necesitatea prescrierii acestuia doar la persoanele supraponderale, fără insuficiență hepatică sau renală. În cazul în care se supraadaugă o afecțiune acută capabilă de a induce deshidratarea bolnavului și reducerea diurezei (care favorizează acumularea medicamentului), se întrerupe temporar medicația orală în favoarea terapiei cu insulină.

Tabelul

Etiopatogenia acidozelor lactice

Supraproducția de acid lactic: Stările șocogene Anemiile severe Alcaloza Hipoxia severă Diabetul zaharat Excesul adrenergic Leucemiile
Defect de utilizare a acidului lactic: Hepatopatii acute Ciroze hepatice Tratament cu fenformin sau metformin Intoxicație alcoolică
Defect de eliminare a acidului lactic: Insuficiență renală Acidoză lactică idiopatică

ACIDOZĂ METABOLICĂ (A.M.), scădere primară a bazelor tampon ale organismului care, în funcţie de eficienţa mecanismelor compensatorii, evoluează cu un pH sangvin nemodificat (**A.M.** *compensată*) sau cu un pH mai scăzut de 7,35 (**A.M.** *decompensată*). CADRUL ETIOPATOGENIC ŞI LEZIONAL. Scăderea rezervei alcaline a organismului apare în diverse situaţii clinice (tab. 1, pag. 37). Creşterea concentraţiei plasmatice a corpilor cetonici se datoreşte amplificării conversiei hepatice a acizilor graşi liberi în cetoacizi (acidul beta-hidroxibutiric, acidul acetilacetic), fie prin accentuarea lipolizei şi furnizării ficatului a unor cantităţi crescute de acizi graşi liberi, fie prin conversia preferenţială a acestora în cetoacizi (în loc de trigliceride) din cauza carenţei de insulină. Condiţiile clinice necesare cetogenezei sînt redate în tab. 2 (pag. 38). Cetoacidozele fiziologice apar cînd substratul energetic principal, reprezentat de glucoză, nu se găseşte în cantităţi suficiente. În aceste situaţii organismul recurge, pentru acoperirea a 60—80% din totalul nevoilor energetice, la oxidarea acizilor graşi liberi şi a corpilor cetonici. Arderea acestora permite evitarea cataboliz ării proteinelor musculaturii scheletice. Cetoacidozele fiziologice nu pot realiza **A.M.** marcate, întrucît prezenţa insulinei limitează atingerea unui grad avansat de cetogeneză. Vărsăturile incoercibile, împiedicînd alimentaţia normală şi asigurarea unor cantităţi suficiente de glucoză, favorizează catabolismul lipidic şi producerea de corpi cetonici. Acidoza este însă limitată prin pierderea, în paralel, de H^+. Stresurile fizice (traumatisme, intervenţii chirurgicale, arsuri etc.) pot produce cetoacidoză atît prin scăderea aportului caloric, cît şi prin stimularea adrenergică a lipolizei. Stările febrile, infecţiile severe şi hipertiroidia, induc mobilizarea acizilor graşi din depozite şi dirijarea transformării acestora predominant spre corpi cetonici. La acest lucru contribuie eliberarea consecutivă de glucocorticoizi, adrenalină, glucagon şi hormoni tiroidieni (în hipertiroidie), a căror acţiune împiedică efectul anticetogen al insulinei. Cetoacidoza alcoolică se constituie prin creşterea concentraţiei plasmatice a lipemiei şi prin alterarea sistemului mitocondrial la nivel hepatic (este perturbată oxidarea acizilor graşi în ciclul Krebs). Diabetul zaharat dezechilibrat metabolic reprezintă cea mai frecventă afecţiune care se însoţeşte de producerea unor cantităţi mari de cetoacizi. Explicaţia este carenţa de insulină ce dirijează conversia acizilor graşi predominant spre corpi cetonici, care participă la inducerea **A.M.** atît direct, prin disocierea ionilor H^+, cît şi indirect, prin antrenarea pierderilor renale de bicarbonaţi. Fiecare mEq/l de cetoacizi scade bicarbonatul plasmatic cu 1 mEq/l. **A.M.** poate fi deosebit de severă culminînd cu instalarea comei diabetice cetoacidozice. Acidozele lactice apar cînd lactacidemia depăşeşte cu mult nivelul maxim admis de 2 mEq/l şi nu poate fi neutralizată eficient de bazele tampon. Creşterea acidului lactic se datorează fie supraproducţiei acestuia, fie diminuării utilizării sale, fie ambelor mecanisme. Situaţiile clinice în care se constituie acidozele lactice sînt reprezentate în tab. 3 (pag. 38). Hipoxia intervine în creşterea lactacidemiei prin utilizarea ca sursă energetică a glicolizei anaerobe. Întrucît excesul de acid piruvic nu poate fi metabolizat în ciclul Krebs, cea mai mare parte a acestuia este transformată în acid lactic. Pe această cale se obţine şi generarea de NAD, necesar perpetuării glicolizei. Prăbuşirea tensiunii arteriale, în cazul şocurilor septice, cardiogenice, hipovolemice, posttraumatice etc., realizează o importantă hipoxie hepatică, cu consecinţe lezionale asupra hepatocitelor. Acestea, la rîndul lor, per-

Scanned with OKEN Scanner

petuează tendința de creștere a lactacidemiei, întrucît se reduce capacitatea de metabolizare a acidului lactic de către ficat. În condiții de hipoxie, acesta nu numai că nu mai poate metaboliza lactatul produs în exces, dar el însuși devine o sursă generatoare de acid lactic. Acidozele lactice, produse în afara hipoxiei tisulare evidente, apar îndeosebi prin scăderea capacității hepatice de a transforma acidul lactic în alți produși de metabolism (ciroze hepatice, blocarea gluconeogenezei în intoxicația etanolică sau medicamentoasă etc.). În leucemii se constată creșterea producției de lactat de către celulele neoplazice. Intoxicația cu clorură de amoniu generează **A.M.** datorită eliberării de HCl prin metabolizarea sa hepatică. Acidemia poate fi uneori pronunțată, ducînd la scăderea pH-ului sangvin sub 7. Intoxicația cu alcool metilic (chiar în doze mici) produce o acidoză profundă. Aceasta se instalează după o perioadă de latență de 12—18 ore. Scăderea HCO_3^- se datorează transformării metanolului în acid formic, la care se asociază mărirea lactacidemiei și cetonemiei. Intoxicația cu etilenglicol, folosit ca antigel, este consecința scindării acestuia în acid oxalic, acid glicolic, acid glioxalic și formic. După 2—3 zile, prin blocajul renal cu acid oxalic, se adaugă acidemiei existente cea provocată de insuficienta eliminare a acizilor prin rinichi. Intoxicația cu salicilați apare atunci cînd se ingeră cantități mari de acid acetilsalicilic. Din disocierea acestuia rezultă ionul salicilat care interferează cu metabolismul glucidic favorizînd acumularea de acizi organici (acid lactic, acid piruvic, corpi cetonici etc.). Doza letală de acid acetilsalicilic la un adult este de 10—30 g. Intoxicația cu paraldehidă (mai ales cu cea învechită de peste 2 luni) duce la acumularea de acizi organici (acid acetic, acid cloracetic etc.) și la constituirea **A.M.** Alimentația parenterală poate produce **A.M.** atît după administrarea soluțiilor de aminoacizi, cît și a celor de grăsimi sau glucide. Soluțiile de aminoacizi au un pH acid (între 4 și 5) și o aciditate titrabilă între 50—120 mEq/l. Această încărcare acidă este dată de conținutul bogat în aminoacizi sulfurați (metionină, cisteină) sau de excesul de aminoacizi cationici ca arginina, lizina și histidina (prin metabolizare eliberează H^+). Hidrolizatele de cazeină cu conținut mare de HCl pot contribui la apariția **A.M.** hipercloremice. Emulsiile de grăsimi, prin conținutul crescut în fosfolipide, prezintă un puternic potențial acidifiant, amplificat și de creșterea producției de corpi cetonici. Soluția de fructoză reduce pH-ul sangvin prin mărirea lactacidemiei. Acest lucru se întîmplă dacă ritmul de perfuzare depășește 0,5 g/kg-corp/oră. Transfuzia de sînge conservat poate induce acidemie datorită prezenței conservantului (acidului citric) și eliberării de acizi organici din metabolismul elementelor figurate ale sîngelui. La aceasta se adaugă reducerea concentrației intraeritrocitare a 2,3-difosfogliceratului care, micșorînd capacitatea de eliberare a O_2, favorizează glicoliza anaerobă și formarea de acid lactic. Sindromul diareic prelungit și sever produce **A.M.** datorită faptului că toate secrețiile digestive elaborate sub nivelul stomacului sînt alcaline. Diareea obișnuită nu se însoțește de **A.M.**, întrucît producția renală de bicarbonat este suficient de mare pentru a acoperi pierderile. Această compensare este depășită în holeră sau dizenterie. Fistulele gastrointestinale sau pancreatice produc **A.M.** prin pierderea secrețiilor respective la nivel cutanat (secrețiile intestinale conțin 80 mEq/l de bicarbonați, iar cele pancreatice 70—110 mEq/l). Ureterosigmoidostomia este relativ frecvent urmată de apariția **A.M.**, atît sub influența secreției intestinale de HCO_3^- în

Scanned with OKEN Scanner

schimbul reabsorbției Cl^- urinar, cît și prin creșterea hidrogenemiei, rezultată din reabsorbția colonică a NH_4^+ (de proveniență urinară sau intestinală, prin dismicrobism colonic). Apariția **A.M.** după ureterosigmoidostomie depinde de contactul urinei cu mucoasa intestinală o perioadă suficientă de timp pentru reabsorbția clorului. Evacuarea frecventă a colonului previne apariția **A.M.** Colestiramina (hipocolesterolemiant), utilizată în cantități mari și pe perioade de timp îndelungate, acționează ca o rășină schimbătoare de ioni care cedează Cl^- și captează HCO_3^- intestinal. Hipercloremia se asociază reducerii bicarbonaților plasmatici. Hipoaldosteronismul și inhibitorii anhidrazei carbonice (ederen) reduc cantitatea de H^+ eliminată renal. Acidoza tubulară renală primitivă proximală intervine în apariția **A.M.** prin scăderea pragului de resorbție a bicarbonaților. Acesta se fixează la anumite valori care permit menținerea HCO_3^- plasmatic la niveluri în jur de 15 mEq/l. Scăderea eliminării renale de acizi se întîlnește îndeosebi în insuficiența renală acută sau cronică (avansată). Se împiedică pe această cale eliminarea încărcăturii acide obișnuite a organismului (1,0—1,5 mEq/kg-corp/zi). Alterarea excreției ionilor de hidrogen se datorează scăderii filtrării acizilor titrabili (ca HPO_4^{2-} etc.), reducerii aprovizionării celulelor tubulare cu glutamină (principala sursă a NH_3) și lezării celulelor tubulare. Uneori se asociază și un grad de hipoaldosteronism prin diminuarea secreției de renină. În stadiile avansate ale IRC, concentrația plasmatică a HCO_3^- se stabilizează între 12—20 mEq/l, datorită tamponării H^+ de către carbonații eliberați din țesutul osos. Bolnavii cu nefrite interstițiale sau cu acidoză tubulară renală primitivă distală prezintă, de asemenea, incapacitatea de a elimina ionii de H^+. În afara formelor primitive, acidoza tubulară proximală sau distală poate avea un caracter secundar, ele fiind întîlnite în anumite situații clinice (v. tab. 4 și 5, pag.39). Răspunsul organismului în fața tendinței la acidemie este complex. El se manifestă prin intervenția tampon a bicarbonatului plasmatic, prin excreția urinară de H^+ (limitată de pH-ul urinar de 4,5, ce poate fi atins la oameni), prin hiperventilația pulmonară (reducînd PCO_2 crește pH-ul sangvin) și prin tamponarea celulară a H^+. În ultimul caz intervin proteinele și fosfații citoplasmatici care pot tampona aproape 60% din încărcătura acidă. În schimbul H^+ pătrunși în celule, se produce efluxul de K^+, ceea ce explică creșterea kaliemiei cu 0,6 mEq/l pentru fiecare scădere cu 0,1 unități a pH-ului. Dacă aceste mecanisme compensatorii sînt depășite, se instalează **A.M. Patogenia complicațiilor. A.M.** se însoțesc de apariția următoarelor complicații: insuficiență cardiacă greu reductibilă, aritmogeneză, edem cerebral, afectarea compoziției și funcției țesutului osos. Alterarea forței de contracție a mușchiului cardiac și apariția aritmiilor severe se datoresc, în parte, scăderii conținutului potasic al celulelor miocardice. De asemenea, acidemia, prin ea însăși, alterează funcția de pompă a cordului, făcînd inima mai puțin sensibilă la acțiunea tonogenă a catecolaminelor. Aceasta explică dificultatea redresării terapeutice a inotropismului în lipsa corecției acidozei. Manifestările neurologice apar prin scăderea pH-ului lichidului cefalorahidian și vasodilatația cerebrală indusă de acidoză. La acestea se mai adaugă și hiperosmolaritatea plasmatică întîlnită în cetoacidozele diabetice. **A.M.** cronice sînt responsabile totodată de creșterea resorbției osoase a calciului și de apariția osteitei fibroase, osteoporozei, osteomalaciei, întîrzierilor în creștere și fracturilor spontane.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC CLINIC. Manifestările clinice din **A.M.** au un caracter general, fiind întîlnite în majoritatea cazurilor de acidemie, cît și un caracter specific contextului în care a apărut boala. **Manifestări cardiovasculare.** Bolnavii prezintă semne de insuficiență cardiacă congestivă (dispnee de efort, paloare, astenie marcată etc.), semne de aritmogeneză (palpitații, inegalități ale amplitudinii pulsului etc.) și de scădere a tensiunii arteriale (tendință la lipotimie, iar în cazurile severe — starea de șoc). Scăderea forței de contracție a miocardului explică perpetuarea șocului indus în **A.M.** grave. O parte din cazurile fatale sînt datorate apariției tahicardiei sau fibrilației ventriculare, care se pot instala ori de cîte ori pH-ul sangvin este mai mic de 7,10—7,15. **Manifestări neurologice.** În funcție de gravitatea acidozei se constată starea de letargie, obnubilare, convulsii, pierderea parțială sau totală a stării de conștiență, reducerea pînă la abolire a reflexelor osteotendinoase, diminuarea reflexului cornean, midriază și, în fazele avansate, coma profundă. Un aspect particular este întîlnit în coma diabetică, care îmbracă un aspect vigil o perioadă destul de îndelungată înainte de a trece înspre coma cu caracter ireversibil. **Manifestări osoase.** Se întîlnesc mai ales în **A.M.** cronice. Ele sînt exprimate prin decalcifierea țesutului osos, osteomalacie, rahitism, întîrzierea în creștere, dureri difuze osoase predominant articulare, tendință la fracturi spontane. **Manifestări respiratorii.** Reflectă tendința de compensare respiratorie a **A.M.** Bolnavii prezintă tahipnee, sau succesiuni de inspirații și expirații de durată și amplitudine egale, separate de pauze scurte (respirație de tip Küssmaul). Aceasta din urmă apare cînd pH-ul scade sub 7,20, fiind maximă la pH-ul de 7,10. În acidozele extreme (pH sub 6,90) intensitatea respirației scade pînă la dispariția actului de ventilație. O dată cu revenirea spre normal a pH-ului (în urma intervenției terapeutice) amploarea respirației crește progresiv, pentru a reveni la normal cînd pH-ul depășește 7,20—7,25. Persistența hiperventilației după normalizarea pH-ului sangvin și din lichidul cefalorahidian presupune fie menținerea scăzută a pH-ului intracelular, fie alterarea centrilor respiratori. **Manifestări digestive.** Bolnavii acuză grețuri, vărsături, senzație de balonare, încetinirea tranzitului intestinal și dureri abdominale difuze ce pot mima uneori un abdomen acut. Aceste manifestări sînt datorate hipotoniei musculaturii intestinale și iritației digestive produse de creșterea acidemiei. **Manifestări clinice particulare.** Sînt specifice contextului clinic în care apare **A.M.** În cetoacidoza diabetică, bolnavii prezintă, în plus față de manifestările prezentate, poliurie și polidipsie, scădere ponderală, mirosul de acetonă al expirului, tegumente și mucoase uscate, globii oculari hipotoni, nasul subțire, aspectul general emaciat. În *lactacidemii* predomină, în perioada de constituire a acidozei, crampele musculare, astenia marcată și opresiunea precordială, pentru ca în perioada de stare a **A.M.** să se ajungă pînă la coma profundă (80% din cazuri) prin prăbușirea tensiunii arteriale. În *intoxicația cu etilenglicol* (doze mari) apar convulsii, comă și moarte rapidă. Dozele moderate produc, la 12—24 ore de la ingestie, edem pulmonar. După 2—3 zile apar colici renale, oligoanurie și uremie. În *intoxicația cu salicilați* bolnavii prezintă, în plus față de manifestările comune **A.M.**, hipotermie, dureri musculare, acufene, polipnee amplă (fără halenă acetonemică), crize tetaniforme. În *acidozele tubulare renale*, semnul cel mai frecvent și care poate rămîne mult timp izolat este întîrzierea în creștere. Aceasta realizează, în cazurile cele mai bine exprimate, un

nanism armonios. DIAGNOSTIC PARACLINIC ŞI DE LABORATOR. **Parametrii Astrup.** Se urmăreşte valoarea pH-ului sangvin, bazele exces (indică deficitul sau excesul de baze, avînd valori normale între −2 şi +2) şi bicarbonatul plasmatic (rezerva alcalină). În funcţie de valoarea acestor parametrii, **A.M.** se împart în patru stadii evolutive: incipientă (pH normal; baze exces −2 pînă la −5; rezervă alcalină 21—24 mEq/l); moderată (pH = 7,31—7,35; baze exces −5 pînă la −10; rezerva alcalină 16—20 mEq/l); avansată (pH = 7,30—7,21; baze exces pînă la −15; rezerva alcalină 11—15 mEq/l); severă (pH ⩽ 7,20; baze exces peste −15; rezerva alcalină ⩽ 10 mEq/l). Valoarea cea mai scăzută a pH-ului din **A.M.** compatibilă cu viaţa este de 6,70. La valori ale pH-ului sub 7,10, ceilalţi parametri acidobazici devin nedeterminabili. **Cetonemia.** În condiţii normale, ajunge la concentraţii de 0,2—0,5 mEq/l. În cetoacidozele fiziologice, valoarea sa se ridică la 3,6—5,2 mEq/l, pentru ca în cetoacidoza diabetică să atingă niveluri cuprinse între 6—24 mEq/l. **Lactacidemia şi piruvatemia.** În acidoza lactică valoarea acestora este crescută. Lactatul plasmatic are de obicei valori mai mari de 5 mEq/l (N = 1,5 mEq/l) depăşind uneori 40 mEq/l. Piruvatul sangvin (N = = 0,15 mEq/l) creşte proporţional cu lactatul, menţinînd raportul normal de 10/1, sau se măreşte disproporţionat cu valoarea lactatului (lactat/piruvat > 10/1). În cazurile de acidoză lactică severă se ajunge la valori mai mari de 80/1. În afara acidozelor lactice, nivelul plasmatic al lactatului şi piruvatului poate fi de asemenea ridicat, fără a atinge însă concentraţiile amintite. **Glicemia.** Este modificată doar în diabetul zaharat decompensat metabolic şi în stările hipoglicemice (supradozare de insulină, intoxicaţie cu salicilaţi etc.). În cetoacidozele diabetice incipiente, concentraţia medie a glicemiei este de 350—400 mg %, iar în cetoacidozele diabetice avansate, nivelul mediu al glicemiei este de 600 mg%. În hipoglicemii, scăderea cantităţii de glucoză necesară metabolismului cerebral declanşează eliberarea hormonilor hiperglicemianţi (adrenalină, glucagon, glucocorticoizi, hormonul de creştere) care au şi efect cetogen (explică apariţia acidemiei). În plus, în intoxicaţia cu salicilaţi intervine acumularea plasmatică de acizi organici. **Ionograma sangvină.** *Sodiul plasmatic* este normal sau scăzut. Reducerea natremiei este de cele mai multe ori artificială, fiind expresia creşterii glicemiei sau lipemiei. Corecţia natremiei se face ţinînd seama de faptul că fiecare creştere a trigliceridelor cu 450 mg % micşorează sodiul plasmatic cu 1 mEq/l. De asemenea, mărirea glicemiei cu cîte 100 mg peste normal scade sodemia cu 1,6 mEq/l. *Clorul plasmatic* este crescut în **A.M.** hipercloremice. În cele mai multe acidemii, chiar dacă valoarea sa plasmatică este normală, se constată un deficit al Cl^- total. *Potasiul plasmatic* are valori în general crescute, proporţionale într-o anumită măsură cu gradul acidemiei. Se apreciază că o scădere a pH-ului cu 0,1 unităţi creşte potasemia cu 1,0—1,5 mEq/l. Dacă acidoza nu are un caracter acut, se produce — în timp — pierderea de potasiu prin urină şi spolierea organismului de acest electrolit. În acidozele incipiente deficitul de K^+ este de 100—150 mEq, în cele moderate de 150—200 mEq, în cele avansate de 250—400 mEq, iar în cele severe de 400—1 000 mEq. De aceea, în acidozele prelungite kaliemia este redusă, în ciuda scăderii pronunţate a pH-ului. *Fosforul plasmatic* este scăzut în acidoza tubulară primitivă distală. *Fosfaţii şi sulfaţii* au valori ridicate în insuficienţa renală cronică. Totuşi, triplarea concentraţiei acestora nu duce decît la o

Scanned with OKEN Scanner

mică scădere a pH-ului sangvin. **Fosfataza alcalină.** Este, în general, crescută, mai ales în formele avansate ale **A.M.**, datorită remanierilor osoase induse de acidemie. **Azotemia.** Este mare, datorită intensificării catabolismului proteic, deshidratării şi scăderii perfuziei renale (prin hipotensiunea sistemică). În general nu depăşeşte 160 mg%. **Hemoleucograma.** Se evidenţiază leucocitoză cu valori cuprinse între 20 000—40 000 leucocite/ml, cu neutrofilie, eozinofilie şi limfopenie (datorate deshidratării şi hipercorticismului). **Testele de coagulare.** Se remarcă tendinţa de hipercoagulabilitate, iar în unele cazuri chiar constituirea unei coagulopatii de consum. **Metaboliţi ai intoxicaţiilor acidifiante.** Se pot detecta în sînge anumiţi produşi de metabolism cu rol în diagnosticarea cadrului etiologic al **A.M.**: acidul formic în intoxicaţia cu metanol, salicilaţii în intoxicaţia cu acid acetilsalicilic etc. Aceştia au, de asemenea, valoare prognostică. Spre exemplu, o salicilemie de 80—100 mg% corespunde unei acidoze de gravitate medie, pe cînd salicilemia ce depăşeşte 100—160 mg% se asociază acidozelor severe. **Examenul de urină.** *pH-ul urinar* este scăzut în **A.M.**, cu excepţia cazurilor de acidoză tubulară primitivă proximală (creşte bicarbonaturia). Chiar şi în această ultimă situaţie dacă rezerva alcalină se reduce în jur de 15, tubii renali pot face faţă resorbţiei normale a bicarbonatului filtrat glomerular, aducînd pH-ul urinar la valori sub 5. *Aciditatea titrabilă, secreţia de amoniu şi excreţia totală de* H^+ sînt reduse aproape la jumătate în **A.M.** apărute secundar insuficienţei renale cronice. *Cetonuria* este ridicată în cetoacidoze. Trebuie subliniat că testul cu nitroprusiat de sodiu evidenţiază doar acetoacetatul urinar. Există situaţii în care cetonemia este dată cu preponderenţă de acidul beta-hidroxibutiric (neevidenţiabil clasic în urină), ceea ce explică diferenţa între amploarea cetoacidozei şi cantitatea relativ moderată a cetonuriei. *Metaboliţi ai intoxicaţiilor acidifiante* pot fi găsiţi frecvent în urină. Se pot detecta acidul formic (intoxicaţia cu metanol), acidul oxalic (intoxicaţia cu etilenglicol) etc. *Ionograma urinară* evidenţiază scăderea cloruriei, creşterea kaliuriei şi calciuriei. **Deficitul anionic.** Are un important rol în diferenţierea diagnostică de laborator a **A.M.** El se calculează din diferenţa rezultată între cationii $Na^+ + K^+$ şi anionii $HCO_3^- + Cl^-$. Valoarea obţinută corespunde echivalentului anionic al proteinelor grupărilor fosfat, sulfat şi acizi organici. Ea nu depăşeşte în mod normal 16 mEq/l. Creşterea deficitului anionic sugerează un aport de H^+ aduşi cu alţi anioni decît Cl^-, situaţie întîlnită în cazul **A.M.** produse prin corpi cetonici, acid lactic, substanţe acide din intoxicaţiile accidentale sau anionii retenţionaţi în insuficienţa renală. Cu excepţia acidului lactic, ceilalţi anioni pot fi diagnosticaţi pe baza investigaţiilor de urgenţă, contribuind astfel la elucidarea etiologică a **A.M.** Cînd deficitul anionic lipseşte, scăderea bicarbonatului plasmatic poate fi atribuită eliminării lui prin urină sau acumulării sangvine a ionilor de H^+ şi Cl^-. În funcţie de deficitul anionic, **A.M.** se împart în acidoze cu deficit anionic şi acidoze fără deficit anionic (v. tab. 6, pag.40). Indiferent de mărimea deficitului anionic, acidoza este dată de retenţia H^+ şi nu de cea a unui anumit anion. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. Se face între formele etiologice ale **A.M.** în funcţie de agentul cauzal (cetonurie în cetoacidoze, hiperlactacidemie în acidozele lactice, salicilemie crescută în intoxicaţia cu acid acetilsalicilic etc.) (v. tab. 1, pag.37). De asemenea, se face diferenţierea între **A.M.** şi cele respiratorii (în ulti-

Scanned with OKEN Scanner

mele există hipoventilaţie alveolară, creşterea $PaCO_2$ şi a rezervei alcaline). EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. Evoluţia şi prognosticul sînt în general favorabile, dacă **A.M.** este tratată corect şi la timp şi dacă sînt înlăturaţi factorii declanşatori ai acidemiei. Prognosticul este mai rezervat în acidozele lactice severe, unde se atinge o mortalitate de 80% din cazuri. Cînd concentraţia lactatului plasmatic nu depăşeşte 15 mEq/l, se preconizează un prognostic bun al acidozei lactice. Evoluţia este, de asemenea, nefavorabilă în acidozele secundare insuficienţei renale cronice, a cărei terapie (cu excepţia hemodializei) este dificilă. Uneori **A.M.** se remite spontan, prin îndepărtarea cauzei declanşante (reluarea alimentaţiei după un post prelungit, dispariţia disgravidiei cu întreruperea consecutivă a vărsăturilor repetate etc.). Dacă **A.M.** sînt severe sau prelungite, ele se pot însoţi de apariţia următoarelor complicaţii: aritmii cardiace grave (tahicardie şi fibrilaţie ventriculară), insuficienţă cardiacă greu reductibilă, infarct de miocard sau accident vascular cerebral (prin hipercoagulabilitatea indusă de acidoză), insuficienţă renală acută (la cei în comă profundă, deshidrataţi, la care nu s-a putut relua terapeutic diureza), coagulare intravasculară diseminată (prin coagulopatie de consum favorizată de microtrombozele difuze din microcirculaţie), colaps vascular. TRATAMENT. **Repausul la pat.** Acesta se impune pe toată perioada acută a acidozei. După normalizarea parametrilor aci-acidobazici, se recomandă evitarea eforturilor fizice intense, întrucît deficitul de potasiu al organismului nefiind pe deplin compensat, pot apărea aritmii cardiace grave. Activitatea fizică trebuie reluată treptat, căutîndu-se a se preveni suprasolicitările în cazurile care evoluează cu acidoză cronică (IRC, acidoză tubulară proximală şi distală etc.). **Regimul alimentar şi hidric.** *Regimul dietetic* constă în diminuarea alimentelor care pot furniza cantităţi importante de H^+. Se interzic, în perioada acută şi sînt de evitat, în formele cronice de **A.M.**, carnea (bogată în aminoacizi sulfuraţi şi fosfolipide) şi ouăle (bogate în fosfolipide). Sînt de preferat proteinele provenite din lapte şi derivate, care aduc, o dată cu alimentul respectiv, şi valenţe alcaline. Aportul crescut de legume şi zarzavaturi, deşi asigură cantităţi importante de valenţe alcaline, aduce concentraţii ridicate de potasiu (risc de hiperpotasemie). De asemenea, acestea nu pot fi tolerate în unele afecţiuni care pot declanşa **A.M.** (diareea, fistulele digestive etc.). Legumele şi zarzavaturile sînt recomandate a fi consumate în cantităţi suficiente (în funcţie de toleranţa individuală) după normalizarea parametrilor acidobazici şi înlăturarea afecţiunii cauzale a acidozei, în scopul normalizării capitalului potasic. *Aportul hidric* este limitat doar cînd funcţia de filtrare glomerulară este afectată. În restul cazurilor pot fi consumaţi 3—4 l de lichide pe zi sau chiar mai mult, întrucît, pe de o parte, reduc temporar stările de deshidratare (cetoacidozele diabetice avansate), iar pe de altă parte, antrenează, prin diureza creată, cantităţi suplimentare de H^+. **Tratamentul patogenic.** Scopul iniţial al tratamentului patogenic este de a creşte pH-ul sangvin peste 7,20. În felul acesta se reduce drastic incidenţa aritmiilor cardiace fatale şi se restabileşte răspunsul tonogen al miocardului la acţiunea catecolaminelor (se previne instalarea insuficienţei cardiace). Acest lucru se obţine prin alcalinizarea fluidelor organismului. Se utilizează fie soluţii cu proprietăţi bazice, fie alte mijloace care permit refacerea bicarbonatemiei normale a organismului. Soluţiile alcaline sînt întrebuinţate mai ales în **A.M.** acute. Cele mai

Scanned with OKEN Scanner

des folosite sînt bicarbonatul de sodiu, lactatul de sodiu, THAM-ul și serurile alcaline (A_1, A_2, A_3). *Bicarbonatul de sodiu* prezintă avantajul, față de celelalte alcaline, că intră în acțiune direct, fără a mai fi metabolizat. Aprecierea cantității care poate fi administrată se face după următoarele formule:

$$mEq/l = \frac{\text{greutatea (kg)} \times \text{dificitul de baze (mEq)}}{3}$$

$$\frac{\text{deficit global de baze (mEq)}}{3} \text{ sau } mEq = \text{deficit global de baze} \times 84{,}02.$$

Aceste estimări sînt pur orientative, întrucît nu țin seama de producția continuă de acizi (spre exemplu, în acidoza lactică). De aceea se impune ca, de-a lungul alcalinizării, să se dozeze în mod repetat bicarbonatul plasmatic. Cantitatea de bicarbonat utilizată pentru ridicarea pH-ului cu 0,10 unități este cu atît mai mare cu cît această diferență se face între valori mai scăzute ale pH-ului. Astfel, între 7,30 și 7,40 trebuie neutralizați doar 10 n Eq/l H^+, pe cînd între 6,80 și 6,70 trebuiesc neutralizați 42 n Eq/l H^+. Așa se explică de ce, în practică, ridicarea pH-ului este foarte dificilă la valorile sale foarte mici (< 7). În schimb, administrarea de alcaline la valori ale pH-ului mai mari de 7,20 duce aproape invariabil la alcaloză metabolică. Bicarbonatul de sodiu se folosește fie pe cale orală, în doze de 8—10 g/zi, fie i.v., sub formă de soluție 14‰ (167 mEq Na^+ + + 167 mEq HCO_3^-), în doze variind între 100—300 ml/zi. Inițial se produce o creștere rapidă a bicarbonatemiei, care se reduce în următoarele 15 minute dacă nu este continuată administrarea de alcaline. Acest lucru se datorează difuziunii HCO_3^- în întreg spațiul extracelular. Peste încă 2—4 ore are loc o și mai evidentă scădere a bicarbonatemiei prin tamponarea unei părți din acidoza intracelulară. *Lactatul de sodiu* acționează prin metabolizarea anionului lactat, ceea ce duce la formarea de bicarbonat în cantități echivalente. Eficiența sa în terapeutică este mai redusă decît a bicarbonatului de sodiu, deoarece acidoza împiedică metabolizarea rapidă a lactatului. El se administrează în doze de 2—4 g/zi sau i.v., sub forma soluției molare de lactat de sodiu. Folosirea sa este contraindicată la hepatici, întrucît poate mări lactacidemia. *THAM*-ul acționează ca bază aminată care reacționează cu apa pentru a forma $THAM.H^+$ și OH^-. Ionul hidroxil se combină cu CO_2 produs în organism rezultînd HCO_3^-. Hidroliza THAM-ului depinde de pH-ul mediului. La un pH de 6,90, 1 l THAM 0,3 M corespunde la 270 mEq HCO_3^- și numai la 210 mEq pentru pH-ul de 7,40. De asemenea, spațiul de difuziune al THAM-ului este mai mare decît al bicarbonatului (55% din greutatea corporală, respectiv 33%). La molaritate egală, puterea alcalinizantă a THAM-ului este mai mică decît a bicarbonatului. Totodată alcalinizarea intracelulară este mai marcată cu THAM decît cu celelalte soluții tampon. Dacă funcția renală este bună, nu există riscul acumulării sale în organism. Un avantaj cert al soluției THAM constă în conținutul mic de sodiu (29 mEq/l), ceea ce-l face foarte util în acidozele hipernatremice. Dezavantajele utilizării sale constau în deprimarea respirației și în inducerea unei hiperosmolarități (deși nu aduce Na^+) prin cationul $THAM.H^+$ (mai ales în condițiile scăderii filtrării glomerulare). Se apreciază că necesarul de THAM ar fi reprezentat de 8,3 ml/kg-corp. În general, se utilizează între 250—750 ml/zi, în perfuzie lentă i.v. În prima oră se folosesc în jur de 250 ml, dozele fiind ulterior reduse, în funcție de necesități. THAM-ul poate fi administrat și per os, în poțiune care conține 20% THAM, în doză de 6—10 g. *Serurile alcaline*

folosite în terapia A.M. sînt de 3 tipuri: serul hiperton A_1, serul izoton A_2 și serul hipoton A_3. Serul alcalin hipertonic (A_1) are compoziția de 10 g NaCl + 5 g Na_2CO_3 cristalizat în 10 molecule de apă + + apă distilată q.s. ad 1 000. Osmolaritatea sa este de 395 mOsm/l. Serul alcalin izoton (A_2) este compus din 7,5 g NaCl + 5 g Na_2CO_3 cristalizat cu 10 molecule de apă + + apă distilată q.s. ad 1 000 ml și cu osmolaritatea de 309 mOsm/l. Serul alcalin hipoton (A_3) este alcătuit din 5 g NaCl + 5 g Na_2CO_3 cristalizat cu 10 molecule de apă + apă distilată q.s. ad 1 000 ml și are o osmolaritate de 222 mOsm/l. Folosirea acestor seruri are avantajul că nu produce o alcalinizare brutală, așa cum se întîmpla la utilizarea bicarbonatului de sodiu. Indiferent de tipul de soluție alcalină folosit, aprecierea eficacității tratamentului se face prin măsurarea pH-ului sangvin, a rezervei alcaline și a pH-ului urinar (ultimul trebuie să atingă valori de 7,0—7,5). Terapia alcalină folosită nerațional poate determina mai multe accidente. Astfel, majoritatea soluțiilor prezentate, cu excepția THAM și A_3 asigură un aport important de Na^+, care mărește volemia. Aceasta se realizează nu atît prin conținutul hidric al soluției, cît prin creșterea osmolarității plasmatice și atragerea unor cantități de lichide din sectorul celular. În condițiile în care acidoza alterează forța de contracție a miocardului, supraîncărcarea volemică poate declanșa, în cazul unei cardiopatii preexistente, un edem pulmonar acut. Creșterea rapidă a pH-ului, prin scăderea fracțiunii ionizate a calciului, poate declanșa — mai ales în prezența unei hipocalcemii preexistente — crize de tetanie. De asemenea, alcalinizarea brutală este responsabilă de pătrunderea potasiului în celule, reducerea kaliemiei și declanșarea unor aritmii cardiace grave sau a paraliziilor musculare. Totodată se favorizează apariția edemului cerebral, întrucît creșterea în scurt timp a bicarbonatului plasmatic nu se însoțește de o alcalinizare identică a țesutului nervos aflat dincolo de bariera hematoencefalică. Datorită difuziunii mai lente a HCO_3^-, comparativ cu CO_2, prin această barieră se produce acidoza localizată a sistemului nervos central, vasodilatația cerebrală, creșterea permeabilității capilare și traversarea interstițială a fluidului plasmatic în spațiul ocupat de calota craniană. Un alt efect negativ al alcalinizării rapide îl reprezintă favorizarea acidozei lactice. Aceasta apare datorită reducerii, de către acidemie, a 2,3-difosfogliceratului, a cărui concentrație normală înlesnea cedarea O_2 de către oxihemoglobină. Întrucît acidemia rămînea singurul stimul al eliberării O_2 către țesuturi, scăderea sa bruscă nu lasă timp suficient refacerii concentrației normale de 2,3-difosfoglicerat, și duce la instalarea hipoxiei tisulare, la creșterea metabolismului anaerobic și la mărirea producției de acid lactic. Alcalinizarea fluidelor organismului se poate obține și fără administrarea de soluții cu proprietăți bazice doar pentru formele incipiente ale acidozelor lactice și cetoacidozelor. Explicația este dată de faptul că anionii de lactat și beta-hidroxibutirat pot fi metabolizați spre HCO_3^-. Astfel, în cetoacidoze, administrarea de insulină cu acțiune rapidă realizează, pe lîngă blocarea cetogenezei, metabolizarea corpilor cetonici și regenerarea HCO_3^- (efectul începe la 1 oră de la injectarea insulinei). De aceea, în formele ușoare ale decompensării cetoacidozice a diabetului zaharat, suplimentarea dozelor de insulină și rehidratarea bolnavului se dovedesc eficiente în restabilirea echilibrului acidobazic. În cazul acidozelor lactice secundare stărilor șocogene, redre-

sarea precoce a tensiunii arteriale și restabilirea gradului de perfuzie tisulară, prin normalizarea oxigenării locale, permit metabolizarea unei părți din lactat înspre HCO_3^-. Dacă restabilirea perfuziei tisulare nu poate fi atinsă imediat, se administrează, pînă la normalizarea tensiunii arteriale, bicarbonat de sodiu, în scopul de a menține pH-ul sangvin la valori cuprinse între 7,20—7,25 (sub aceste valori se poate altera contractilitatea miocardică, iar peste, se accentuează acidoza prin creșterea afinității O_2 pentru hemoglobină). O dată cu obținerea oxigenării adecvate a sectorului celular, scade producția de lactat și se reface treptat bicarbonatemia, rezultate ce nu pot fi obținute în acidozele lactice care evoluează în condiții de normotensiune, întrucît mecanismul declanșării producției lactice rămîne, în parte, neelucidat. *Epurația extrarenală* prin intermediul rinichiului artificial constituie măsura terapeutică cea mai eficientă și sigură a **A.M.**, mai ales în cursul insuficienței renale, deoarece soluțiile alcaline administrate la oligoanurici cresc gradul de hiperhidratare și supraîncărcarea volemică. Aceasta este rațiunea principală pentru care se apelează, în astfel de cazuri, la dializă extrarenală. O echilibrare corectă acidobazică trebuie făcută paralel cu acoperirea deficitului hidric și electrolitic existent. Chiar și în absența alcalinizării, restabilirea parametrilor hemodinamici și a funcției renale, asociată cu blocarea acidogenezei, duc rapid la normalizarea rezervei alcaline și a pH-ului sangvin, fapt datorat marii capacități a rinichiului de a produce HCO_3^- atunci cînd condițiile metabolice și hemodinamice îi permit o funcționalitate normală. Un aspect important al echilibrării bolnavilor cu **A.M.** îl reprezintă restabilirea rezervelor de potasiu ale organismului. *Kaliemia* este un indicator extrem de important, a cărui urmărire — alături de revenirea forței musculare și normalizarea modificărilor ECG — permite evaluarea refacerii potențialului biologic al individului. Administrarea K^+ trebuie făcută ori de cîte ori pH-ul are tendința să scadă sub 7, iar kaliemia se găsește în jur de 3 mEq/l. Dacă acest lucru nu se realizează, creșterea pH-ului sangvin poate fi însoțită de prăbușirea kaliemiei la 1 mEq/l sau chiar mai puțin, ceea ce antrenează paralizii musculare sau aritmii cardiace grave. Prevenirea acestor accidente poate fi făcută prin administrarea a 2—3 g KCl/oră, din soluția de KCl 200 g/l (1 g KCl conținut în 5 ml), în perfuzie lentă).

Tratament etiologic. (Terapia cetoacidozelor și a acidozei lactice este prezentată în articolele respective.) Cetoacidozele nediabetice dispar rapid printr-un aport alimentar adecvat (în post, cetoza hipoglicemică etc.) sau prin înlăturarea factorului cetogenic (consum de alcool, stress, febră etc.). În **A.M.** produse prin pierderi digestive de baze, întreruperea acestora, prin tratamentul etiologic al dizenteriei sau holerei, duce rapid la corectarea tulburării acidobazice existente. **A.M.** secundare intoxicațiilor chimice beneficiază de tratamentul specific al fiecărui agent în parte. Astfel, pentru etilenglicol și metanol se folosește alcoolul etilic. Administrat oral, sub formă de alcool pur în cantități de 0,75 ml/kg-corp sau i.v., în perfuzie continuă cu etanol 5% în soluție bicarbonatată 14‰ (sau ser fiziologic) pînă la doza totală de 2—3 l soluție etanolică 5%, alcoolul etilic acționează competitiv cu metanolul și etilenglicolul și împiedică transformarea acestora în produși toxici de metabolism. Terapia intoxicației cu salicilați beneficiază de provocarea vărsăturilor și a spălăturii gastrice, diureza osmotică alcalinizantă, combaterea acidozei (cu soluție THAM sau bicarbonat de sodiu), reechili-

Scanned with OKEN Scanner

brarea hidroelectrolitică (îndeosebi a K^+), suprimarea convulsiilor (gluconat de calciu 10 ml din soluția 10% de fiecare litru de soluție perfuzată), iar în cazurile extreme, dializa extrarenală. La pacienții cu acidoză tubulară renală distală, incapacitatea de eliminare a H^+ poate fi neutralizată prin administrarea a 0,3—0,5 mEq/kg-corp/zi de bicarbonat de sodiu. Acest lucru pare a fi necesar mai ales la tinerii aflați în perioada de creștere, cînd acidoza influențează negativ dezvoltarea somatică normală. La persoanele mature, ținînd seama de caracterul cronic al acidozei, se recomandă, de unii autori, a se interveni terapeutic doar cînd rezerva alcalină se reduce sub 12 mEq/l, cînd hiperkaliemia este crescută și persistentă sau cînd bolnavul acuză astenie marcată sau dispnee. Întrucît la acești bolnavi bicarbonatul plasmatic este de regulă cuprins între 12—20 mEq/l (prin tamponarea H^+ de către carbonatul eliberat de țesutul osos), la care se adaugă buna compensare respiratorie a acidozei, pH-ul are o valoare aproximativă de 7,30 și nu expune pacientul nici unui pericol. În plus, creșterea pH-ului în prezența hipocalcemiei poate precipita apariția tetaniei. La bolnavii cu acidoză tubulară renală proximală, creșterea bicarbonatemiei este mai dificil de obținut, întrucît depășirea capacității de resorbție renală scăzută se însoțește de eliminarea HCO_3^- în urină. De aceea, cantitățile de bicarbonat sînt mari, atingînd 10—15 mEq/kg-corp/zi. Întrebuințarea dietelor hiposodate și a tiazidelor cu reducerea consecutivă a fluidelor extracelulare cresc pragul renal al resorbției bicarbonatului. Multe tubulopatii proximale prezintă o tendință de regresiune spontană.

Tabelul 1

Etiologia acidozelor metabolice

Creșterea producției acide: Cetoacidoze Acidoza lactică Intoxicații acide 1. salicilați 2. metanol 3. etilenglicol 4. clorură de amoniu 5. paraldehidă 6. acid clorhidric 7. lizină și arginină hidroclorică Acidoza metabolică din alimentația parenterală Transfuzii cu sînge conservat
Pierderea de baze: Diaree prelungită Fistule gastrointestinale sau pancreatice Acidoze tubulare renale proximale Ureterosigmoidostomie Hipoaldosteronism Tratament intensiv și prelungit cu colestiramină Inhibitori ai anhidrazei carbonice

continuare tabelul 1

Scăderea eliminării renale de acizi: Acidoză tubulară renală distală Insuficiență renală acută sau cronică

Tabelul 2

Etiologia cetoacidozelor

Cauze fiziologice: — postul prelungit — efortul fizic — dieta hipoglucidică și hiperlipidică
Cauze patologice: — diabet zaharat — vărsături incoercibile — stressuri fizice — infecții severe — stări febrile — hipertiroidie — cetoacidoză alcoolică

Tabelul 3

Etiologia acidozelor lactice

Hipoxie tisulară evidentă: Agresiuni acute însoțite de șoc Anemie severă Hipoxie severă Insuficiență cardiacă congestivă
Fără hipoxie tisulară evidentă: Diabet zaharat Hepatopatii acute și ciroză hepatică Insuficiență renală Intoxicație alcoolică Intoxicații medicamentoase Leucemii

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4

Etiologia acidozelor tubulare renale proximale secundare

Cauze metabolice: — deficit de vitamină D — intoleranță la fructoză — galactozemie — glicogenoze
Cauze imunologice: — transplant renal — sindrom Sjögren — mielom multiplu — amiloidoză
Cauze toxice: — tetraciclină alterată — metale grele (plumb, cadmiu etc.) — 6-mercaptopurină
Cauze renale: — sindrom nefrotic avansat — rinichi polichistic

Tabelul 5

Etiologia acidozelor tubulare renale distale secundare

Cauze toxice: — hipervitaminoză D cu nefrocalcinoză — amfotericin B — mercur, toluen
Cauze renale: — pielonefrită cronică — rinichi polichistic — uropatie obstructivă
Cauze imunologice: — sindrom Sjögren — hepatită lupoidă — lupus eritematos sistemic — sarcoidoză — maladia Hodgkin — crioglobulinemie — ciroză biliară primitivă
Alte cauze: — anemie falciformă — hipokaliemie — galactozemie

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6

Clasificarea acidozelor metabolice în funcție de deficitul anionic

Deficit anionic normal: Diaree Fistule intestinale Ureterosigmoidostomie Acidoză tubulară renală proximală și distală Insuficiență renală Pielonefrită Uropatie obstructivă Inhibitori ai anhidrozei carbonice Intoxicație cu substanțe acide conținînd clor (HCl, NH_4Cl) Hipoaldosteronism
Deficit anionic crescut: Cetoacidoze Acidoze lactice Insuficiență renală Intoxicația cu anioni acizi (metanol, etilenglicol, salicilați, paraldehidă)

ACIDOZĂ RESPIRATORIE (A.R.), creștere a cantității de CO_2 dizolvat în plasmă, ce realizează, în sîngele arterial, o presiune parțială de peste 40 mm Hg asociată cu o mărire a bicarbonaților serici de peste 24 mEq/l, și care poate evolua cu un pH normal, cînd creșterea compensatorie a bicarbonaților reușește să normalizeze concentrația serică a H^+ (**A.R.** *compensată)* sau cu un pH sangvin scăzut (**A.R.** *decompensată)*, în ambele situații existînd un grad variabil de hipoxemie. CADRUL ETIOPATOGENIC ȘI LEZIONAL. **A.R.** se întîlnește în bolile care induc o hipoventilație alveolară (v. tab. 1, pag. 45). Afecțiunile pulmonare obstructive și restrictive reprezintă principalele cauze de insuficiență respiratorie cronică și de hipoventilație alveolară. În ordinea frecvenței urmează afecțiunile cutiei toracice. Cifoscolioza și spondilita ankilopoetică, prin deformarea și rigidizarea toracică reduc amplitudinea mișcărilor respiratorii care, în stadiile avansate, pot favoriza apariția **A.R.** Obezitatea excesivă se însoțește de hipoventilație alveolară, datorită alterării complianței totale a sistemului respirator și creșterii rezistivității inerțiale toracopulmonare. Întrucît travaliul respirator necesar deplasării cutiei toracice devine exagerat, chiar și în repaus, obezul este nevoit să-și limiteze volumul respirator curent, rămînînd într-o stare de hipoventilație cronică. Tulburările respiratorii sînt proporționale cu excesul ponderal, fiind cel mai bine exprimate în sindromul Pickwick. Afecțiunile care scad forța musculaturii respiratorii pot induce **A.R.** severe. Disfuncția diafragmatică reduce aproximativ 60% din cantitatea de aer mobilizată în cursul respirației. Poliomielita, prin interesarea musculaturii respiratorii, produce o hipoventilație pulmonară importantă, căreia i se asociază reducerea suprafeței alveolare. Insuficiența respiratorie acută poate fi evidențiată în 20% din cazurile de

poliomielită. Alterarea centrilor respiratori apare fie prin depresia funcțională a acestora (retenția cronică de CO_2 etc.), fie prin lezarea lor anatomică (infecțioasă, inflamatorie, traumatică, tumorală, degenerativă etc.). La bolnavii cu narcolepsie, aflați în stare de veghe, se constată modificări funcționale ale centrilor respiratori similare celor întîlnite la indivizii normali în timpul somnului. Hipoventilația acestor bolnavi se datorește unei sensibilități mai scăzute a centrilor respiratori la CO_2. Supradozarea de narcotice, barbiturice sau anestezia poate duce la retenția de CO_2, mai ales la bolnavii cu insuficiență respiratorie cronică. Traumatismele craniene, accidentele vasculare sau poliomielita bulbară produc reducerea ventilației prin lezarea structurală a centrilor bulbari. Indiferent de cauza care favorizează apariția hipoventilației pulmonare, aceasta se însoțește de creșterea concentrației plasmatice a CO_2 și reducerea O_2 din sîngele arterial. Deși CO_2 nu este un acid, prin combinație cu apa formează acidul carbonic, a cărui disociație induce creșterea concentrației plasmatice a H^+. Aceasta se însoțește de reducerea pH-ului sangvin care poate fi compensată pînă la un anumit nivel prin creșterea HCO_3^- plasmatic. Modalitățile prin care se realizează această compensare depind de caracterul acut sau cronic al **A.R.** În **A.R.** *acută* intervin sistemele de tamponare antiacidă, de proveniență celulară sau extracelulară. Organismul uman nu este bine adaptat să facă față unei creșteri rapide a PCO_2. Primele care intervin sînt hematiile, în interiorul cărora acidul carbonic disociat cedează H^+, care este captat de hemoglobină. HCO_3^- rezultat din disociația H_2CO_3 difuzează în afara celulei în schimbul pătrunderii Cl^-. Datorită acestei tamponări celulare a H^+ plasmatic se produce o creștere a concentrației de HCO_3^- cu aproape 1 mEq/l pentru fiecare creștere a PCO_2 cu 10 mm Hg. Compensarea nu este însă suficient de eficientă pentru a ridica valoarea pH-ului sangvin. Pe de altă parte, reducerea pH-ului este accentuată de scăderea PO_2 și de crearea condițiilor de anaerobioză care duc la formarea de acid lactic. **A.R.** acută apare cel mai frecvent prin obstrucția mecanică a căilor aeriene (dopuri de mucus etc.), bronhoconstricție prelungită (astm bronșic), edem pulmonar, supresia coordonării respirației de către centrii bulbari, după supradozarea unor medicamente sau administrarea de oxigen la persoanele aflate în stare de hipercapnee avansată, prin paralizia musculaturii respiratorii secundară miasteniei gravis sau poliomielitei. În **A.R.** *cronică*, menținerea pH-ului sangvin la valori cît mai apropiate de normal se face predominant prin intervenția compensatorie a rinichiului. Prin intermediul acestuia se elimină cantități crescute de H^+ și se generează cantități suplimentare de HCO_3^-. Instalarea acestor reacții compensatorii are loc la 24—48 ore, atingînd maximum în 3—4 zile. Asocierea mecanismelor celulare și renale în tamponarea valențelor acide produce o creștere cu 3,5 mEq/l a concentrației plasmatice a HCO_3^- pentru fiecare creștere a PCO_2 cu 10 mm Hg. Se apreciază că producția suplimentară de bicarbonați din **A.R.** cronice se datorează unei creșteri a resorbției HCO_3^-. Cu cît durata creșterii PCO_2 este mai mare, cu atît reabsorbția HCO_3^- este mai mare. În paralel se înregistrează o pierdere de Cl^-. Totuși, capacitatea renală de menținere aproape de normal a concentrației H^+ este limitată, fiind depășită cînd creșterea PCO_2 este foarte mare. În general, concentrația H^+ este păstrată la valori normale, pînă în momentul în care PCO_2

Scanned with OKEN Scanner

depășește 60 mm Hg. **A.R.** cronică se întîlnește frecvent la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, la cei cu cifoscolioze avansate etc. Orice agravare rapidă a evoluției afecțiunilor cauzale poate declanșa apariția unei **A.R.** cronice acutizate, care impune luarea unor măsuri terapeutice de urgență. **Patogenia complicațiilor A.R.** Manifestările nervoase se datoresc retenției excesului de CO_2 în țesutul cerebral, unde difuzează rapid și crește concentrația H^+. În contrast cu CO_2, care traversează rapid bariera hematoencefalică, HCO_3^- străbate această barieră foarte încet. Din această cauză, scăderea pH-ului intracerebral este cu mult mai evidentă decît în cazul acidozei metabolice. Așa se și explică de ce amploarea simptomatologiei neurologice este mai mare în **A.R.** decît în acidozele metabolice. Hiperhidrogenia interstițială scade pH-ul intracelular. Se apreciază că o creștere a PCO_2 între 70—100 mm Hg scade pH-ul intracelular sub 6,90. În momentul cînd se atinge valoarea de 6,60 se instalează semnele de deprimare a funcțiilor neuronale. Depășirea mecanismelor compensatorii duce la instalarea narcozei prin CO_2. Asupra cordului, excesul de CO_2 determină reducerea forței sale de contracție. Tulburarea apare prin scăderea proceselor de fosforilare oxidativă și, implicit, prin reducerea furnizării de energie inimii aflate în contracție. Datorită efectului vasoconstrictor al hipoxiei asupra circulației pulmonare, travaliul cardiac al inimii drepte se mărește considerabil. Acest fenomen, asociat reducerii fosforilării oxidative, explică apariția insuficienței cardiace la bolnavii cu **A.R.** Excesul ionilor de H^+ din plasmă declanșează totodată apariția aritmiilor cardiace. Manifestările digestive sînt mai puțin evidente. Apariția lor se datorează stimulării secreției gastrice acide de către CO_2 aflat în exces. Aceasta este explicația pentru care incidența ulcerului duodenal este mai crescută la persoanele cu **A.R.** cronică. De asemenea, se constată alterarea discretă a funcției hepatice, apărută prin perturbarea metabolismului celular, declanșată de hiperhidrogenie și de modificarea fluxului sangvin hepatic. DIAGNOSTIC CLINIC. **Manifestări neurologice.** Bolnavii acuză cefalee, tremurături musculare, anxietate, agitație, halucinații vizuale și auditive, confuzie mentală, modificarea reflexelor osteotendinoase, flapping tremor, comă. Cefaleea se agravează în timpul nopții datorită accentuării hipoventilației și declanșării vasodilatației în sectorul cerebromeningean. Reflexele osteotendinoase sînt diminuate sau abolite. **Manifestări cardiovasculare.** În funcție de gravitatea **A.R.** se constată apariția dispneei sau tusei de efort, a edemelor gambiere, hepatomegaliei, turgescenței venelor jugulare și tulburărilor de ritm ale inimii (tahicardie, extrasistolie). Tabloul clinic al cordului pulmonar cronic decompensat sau al insuficienței cardiace globale se întîlnește frecvent la bolnavii cu **A.R.** Tensiunea arterială este inițial ridicată, pentru a se micșora pe măsura avansării **A.R.** pînă la stadiul de colaps. Redresarea valorilor tensiunii arteriale nu se poate obține prin administrare de noradrenalină, ci doar prin ridicarea pH-ului sangvin la valori de peste 7,15—7,20. **Manifestări cutanate** sînt exprimate prin cianoza extremităților, eritemul facial și transpirații mai mult sau mai puțin abundente. **Manifestări digestive.** În **A.R.** se întîlnesc frecvent manifestări dureroase localizate în etajul abdominal superior, atribuite ulcerului gastric. De asemenea, bolnavii prezintă hepatalgie de efort sau senzația de tensiune în hipocondrul drept, chiar în repaus. La acestea se adaugă anorexia, scăderea ponderală, senzația de greață și de vomă. DIAGNOSTIC PARACLINIC ȘI DE LA-

Scanned with OKEN Scanner

BORATOR. **Examenul fundului de ochi.** Se evidenţiază prezenţa edemului papilar bilateral, semn al hipertensiunii intracraniene indusă de vasodilataţia cerebrală. **Electrocardiograma.** În stadiile iniţiale, nu se constată modificări ECG. Acestea apar atunci cînd PCO_2 depăşeşte 60—65 mm Hg. Se constată apariţia semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă, modificări de fază terminală şi variate aritmii cardiace. **Parametrii Astrup.** Se constată creşterea $PaCO_2 > 40$ mm Hg, a bicarbonaţilor > 24 mEq/l şi reducerea pH-ului sangvin. **Parametrii respiratori.** Se constată reducerea capacităţii vitale sau a VEMS-ului în funcţie de tipul de afectare toracopulmonară. Se pare că scăderea pH-ului este proporţională într-o oarecare măsură cu micşorarea VEMS-ului, dar nu şi cu modificările capacităţii vitale. Relaţia pozitivă dintre PCO_2 şi VEMS arată că alterările respiratorii responsabile într-o măsură mai mare de acidoza gazoasă sînt cele obstructive. **Oximetria.** Aceasta evidenţiază scăderea variabilă a oxigenului seric, de regulă, sub 80 mm Hg. S-a constatat că toţi bolnavii cu hipercapnee devin hipoxemici, dacă respiră numai aerul din încăperea în care aceştia se găsesc. **Ionograma sangvină.** Potasiul plasmatic creşte paralel cu gradul acidozei, iar cloremia se reduce proporţional cu creşterea reabsorbţiei bicarbonaţilor. **Examenul de urină.** Se evidenţiază reducerea pH-ului urinar şi mărirea cloruriei. EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. Evoluţia şi prognosticul **A.R.** sînt favorabile, dacă-s înlăturaţi din timp factorii declanşatori ai hipoventilaţiei alveolare. Cu cît hipercapneea este mai prelungită cu atît mai mult sensibilitatea centrilor respiratori la stimularea de către CO_2 scade, accentuînd în acest fel hipercapneea. Pe de altă parte, dacă factorii favorizanţi sînt eliminaţi spontan (dispariţia efectului anestezicelor, barbituricelor etc.) într-un timp util, revenirea la starea anterioară de sănătate se face fără complicaţii. În caz contrar apar tulburări de ritm grave ale inimii (tahicardie sau fibrilaţie ventriculară), prăbuşirea tensiunii arteriale, edem cerebral, insuficienţă cardiacă severă şi chiar moartea. Severitatea acestor complicaţii este proporţională şi cu gradul de hipoxemie care însoţeşte hipercapneea acestor bolnavi. De asemenea, amploarea manifestărilor apărute prin hipoventilaţie alveolară este cu atît mai impresionantă cu cît hipoxemia şi hipercapneea se instalează mai repede. TRATAMENT. **Repausul la pat.** Este necesar în toată perioada acută a sindromului. Durata sa este variabilă, în funcţie de remisia factorilor declanşatori ai hipoventilaţiei alveolare, putîndu-se întinde între cîteva ore şi cîteva zile. O dată cu reducerea PCO_2 şi creşterea PO_2 se poate trece în mod treptat la efectuarea de activităţi fizice în funcţie de toleranţa individului. **Regimul alimentar.** În sindromul Pickwick, dieta hipocalorică are o valoare esenţială. Se recomandă mese mici şi dese, evitarea abuzului de sare şi a alcoolului. Sînt interzise zahărul şi dulciurile concentrate, fructele uscate, cele oleaginoase, strugurii, prunele, cireşele pietroase şi perele pergamute. Se prefere o dietă lactovegetariană. Pîinea este permisă în cantităţi mici (100 g/zi). Carnea, datorită valenţelor acide pe care le aduce organismului, trebuie evitată a fi consumată în cantităţi mari (maximum 100 g/zi). **Tratament etiopatogenic. A.R.** *acută* beneficiază de măsuri terapeutice de urgenţă care au drept scop ameliorarea ventilaţiei alveolare. Trebuie avut în vedere că echilibrul acidobazic este alterat rapid şi substanţial, datorită imposibilităţii intervenţiei compensatorii renale. Se vizează în primul rînd înlăturarea cauzei declanşante: dezobstrucţia căilor res-

Scanned with OKEN Scanner

piratorii în aspirația de corpi străini, exuflație în pneumotoraxul spontan, stricnină în intoxicația cu barbiturice etc. Dacă bolnavul nu poate să-și mărească ventilația (supradozare de barbiturice, disfuncție neuromusculară etc.), se impune intubația endotraheală și ventilația mecanică. În cazurile mai puțin severe se încearcă reducerea hipercapneei prin folosirea de bronhodilatatorii, fluidifiante ale secreției bronșice, corticoterapie, simpaticomimetice, antibioterapie și drenaj postural. Acestea își dovedesc utilitatea mai ales în bronhopneumopatiile cronice obstructive acutizate. În acest scop se administrează hemisuccinat de hidrocortizon 200 mg i.v., în perfuzie lentă, la fiecare 4—6 ore, aminofilină, i.v., 3—4 mg/kg-corp, la 8 ore (are și efect analeptic), salbutamol, 2 mg × 3/zi și brofimen, 2 tb × 3/zi. Ca antibiotice se preferă utilizarea ampicilinei i.m., 500 mg la 6 ore, sau a vibramicinei, 200 mg/zi (100 mg la 12 ore). Administrarea de bicarbonat de sodiu în **A.R.** acute este controversată. Împotriva utilizării sale se aduc următoarele argumente: creșterea cantității de CO_2 provenit din disociația $NaHCO_3$ care, în condițiile menținerii hipoventilației mărește PCO_2; favorizarea apariției alcalozei metabolice prin administrarea unor doze moderate de $NaHCO_3$ care, în condițiile reducerii rapide a hipercapneei prin ventilație asistată se supraadaugă bicarbonatemiei compensatorii, a cărei revenire la valorile normale se face în decurs de 12—24 ore sau chiar mai mult; precipită edemul pulmonar acut prin creșterea volemiei, mai ales în condiții de acidoză, cînd forța de contracție a miocardului este alterată. Dacă **A.R.** nu poate fi prompt controlată, în cazurile severe se pot administra totuși cantități mici de bicarbonat de sodiu în doze de 44—88 mEq pe cale i.v., în interval de peste 10 minute. Totodată, $NaHCO_3$ poate produce bronhodilatație (printr-un mecanism neprecizat) și ameliorează ventilația la bolnavii cu stări de rău astmatic. Ridicînd pH-ul peste 7,15, bicarbonatul de sodiu înlătură rezistența bronșică la acțiunea vasodilatatorie a aminofilinei și simpaticomimeticelor. **A.R.** *cronică* reprezintă de multe ori fondul pe care se instalează o acutizare a hipoventilației pulmonare. Ea trebuie tratată atît în scopul de a preveni reinstalarea formei acute, cît și pentru a consolida beneficiul terapeutic obținut în perioada critică a **A.R.** Trebuie avut în vedere că intervenția compensatorie a rinichilor în menținerea pH-ului sangvin creează, totuși, un echilibru relativ, cu o mare instabilitate acidobazică în fața intervenției factorilor declanșatori ai **A.R.** Mijloacele terapeutice diferă în raport cu intensitatea acidozei și cu etiologia acesteia. Se iau măsuri de dezobstrucție bronșică (brofimen, 2×3 tb/zi, cromoglicat de sodiu 20 mg× 3/zi, miofilin, 200 mg × 3/zi, uneori prednison, 15 mg/zi sau chiar aspirația bronșică), de reducere a infecției asociate proceselor obstructive cronice a căilor respiratorii (ampicilină, 500 mg, din 6 în 6 ore); doxiciclină — în doze de 100 mg la 12 ore sau tetraciclină — 500 mg, din 6 în 6 ore), de stimulare a funcției cardiorespiratorii (cofeină, 25 mg la interval de 4—6 ore; miofilin în dozele amintite mai sus; acetazolamidă 1 000 — —1 500 mg, în prima zi și apoi 500— —1 000 mg zilnic sau la 2 zile). Acetazolamida este utilă și pentru scăderea concentrației plasmatice a HCO_3^-, care crește compensator în **A.R.** și nu se reduce în aceeași măsură cu scăderea CO_2. Un aspect terapeutic particular îl reprezintă folosirea progesteronului pentru stimularea funcției respiratorii la persoanele cu obezitate exagerată. Dacă hipoventilația pulmonară este gravă, se recurge la intubație traheală și la respirație asistată. Tre-

Scanned with OKEN Scanner

buie avut în vedere că scăderea prea rapidă a PCO_2 se poate însoți de unele tulburări electrolitice și acidobazice importante. Se produce o alcaloză metabolică ale cărei consecințe asupra sistemului nervos central pot fi grave. Difuziunea rapidă a CO_2 prin bariera hematoencefalică și revenirea mai lentă la normal a HCO_3^- explică simptomatologia nervoasă apărută în condiții de alcaloză, care poate culmina cu starea de comă sau chiar moartea. Din această cauză, scăderea PCO_2 trebuie făcută chiar în condiții de terapie asistată în mod gradat. Oxigenoterapia reprezintă o metodă folosită relativ frecvent. Ea se utilizează intermitent, în cantitate de 4—6 l/min. Întrucît la bolnavii cu hipercapnee cronică singurul stimul al centrilor respiratori îl reprezintă hipoxemia, corectarea brutală a acesteia poate declanșa stopul respirator. Cînd pH-ul sangvin se reduce sub 7,10, se impune administrarea, cu mare prudență, în cantități mici și repetate, de soluții alcaline (bicarbonat de sodiu, THAM). Folosirea lor se face sub controlul permanent al parametrilor acidobazici. Soluția THAM, deși pătrunde ușor în celule ameliorînd pH-ul în acest sector, are dezavantajul că scade ventilația și crește PCO_2. Întrucît înlăturarea **A.R.** pune în evidență deficitul de K^+ și Cl^-, administrarea acestora trebuie făcută o dată cu corectarea hipercapneei. Se preferă utilizarea soluției de KCl 200 g/l, care conține 1 g KCl în 5 ml soluție. Cantitatea administrată variază în funcție de nivelul seric al K^+ și Cl^-. Deși simptomatologia nervoasă poate fi impresionantă, în **A.R.** nu se administrează sedative datorită pericolului deprimării respirației. În cazuri extreme, sedativele pot fi folosite doar dacă bolnavul se găsește sub ventilație asistată.

Tabelul 1

Etiologia hipoventilației pulmonare

Afecțiuni pulmonare: a) bronhopneumopatie cronică obstructivă — bronșită cronică — emfizem pulmonar — astm bronșic b) boli pulmonare restrictive — pneumonii interstițiale — sarcoidoză — sclerodermie — pahipleurite întinse — fibroze pulmonare
Scăderea forței musculaturii respiratorii: — miastenia gravis — disfuncție diafragmatică — miotonie atropinică — paralizie periodică familiară — scleroză laterală amiotrofică — poliomielită — nevrite periferice — poliradiculonevrită Guillaine-Barré

Scanned with OKEN Scanner

continuare tabelul 1

Afecţiuni ale cutiei toracice: — cifoscolioză — spondilită anchilopoetică — obezitate excesivă (sindromul Pickwick) — pneumotorax — hemotorax
Inhibiţia centrilor respiratori: — medicamente: opiacee, barbiturice, sedative — anestezie — encefalită epidemică — poliomielită bulbară — traumatisme craniene — administrare necontrolată de O_2 în hipercapnee — narcolepsie

ALCALOZĂ METABOLICĂ (A.M.), scădere a concentraţiei plasmatice a ionilor de hidrogen sub valoarea medie de 40 mEq/l, în absenţa hiperventilaţiei pulmonare, putînd fi *compensată*, cînd pH-ul este normal, bicarbonaţii (HCO_3^-) > 26 mEq/l şi PCO_2 > 40 mm Hg şi *decompensată*, cînd se adaugă creşterea pH-ului arterial peste 7,42. CADRUL ETIOPATOGENIC. Cauzele producerii **A.M.** sînt prezentate în tab. 1 (pag. 51). Vărsăturile repetate sau aspiraţia gastrică prelungită produc **A.M.** prin: pierdere de acizi tari (HCl), retenţie echivalentă de HCO_3^- (gastric), creşterea reabsorbţiei renale de HCO_3^- (datorată hipocloremiei, hipovolemiei şi hipopotasemiei, ultima produsă prin hiperaldosteronism secundar). Cloridoreea este o afecţiune congenitală caracterizată prin eliminarea unor diarei acide, datorate unui defect intestinal în reabsorbţia Cl^- şi secreţia HCO_3^-. O pierdere similară de Cl^- poate fi întîlnită în colita ulceroasă şi în tumorile hipersecretante ale rectului. Hipopotasemia intervine în apariţia **A.M.** prin: creşterea eliminării renale de H^+ (schimbul dintre Na^+ urinar, pe de o parte şi K^+ şi H^+ din peretele tubular renal, pe de altă parte, se face predominent pe seama H^+); transferul întracelular a 1 H^+ + 2Na^+, la schimb cu 3K^+ ieşiţi extracelular pentru compensarea hipopotasemiei. Hipercalcemia produce **A.M.** prin inhibiţia secreţiei de parathormon (care, în mod normal, creşte eliminarea renală de HCO_3^-) şi pierderea de HCl prin vărsăturile care însoţesc frecvent hipercalcemia. Excesul de mineralocorticoizi (iatrogen, boala Cushing, hiperaldosteronism) facilitează apariţia **A.M.** prin stimularea directă a secreţiei tubulare renale de H^+, cît şi prin inducerea depleţiei de K^+. Ingestia de alcaline nu poate duce la **A.M.**, decît în condiţiile în care funcţia renală este alterată. Mărirea aportului de bicarbonat de sodiu la peste 140 g/zi, timp de mai multe săptămîni, generează doar o uşoară creştere a HCO_3^- plasmatic. Acelaşi lucru se întîmplă la bolnavii ulceroşi aflaţi pe o dietă lactată şi trataţi timp îndelungat cu alcaline. Perfuzia i.v. de bicarbonat, THAM, citrat şi lactat de sodiu (ultimele două produc în organism cantităţi

Scanned with OKEN Scanner

echivalente de bicarbonat), făcută rapid și în cantități mari, induce o **A.M.** tranzitorie, întrucît eliminarea excesului bazic se face cu o oarecare întîrziere. Terapia unei acidoze metabolice cu bicarbonat de sodiu este o cauză frecventă a constituirii **A.M.** Aceasta se datorește faptului că nu există o formulă de apreciere exactă a deficitului de baze, ceea ce înseamnă că supradozarea alcalină poate transforma o acidoză metabolică într-o **A.M.** Perfuzia masivă de sînge citratat, prin aportul important de baze pe care îl aduce, provoacă **A.M.** Același lucru se întîmplă la bolnavii anurici supuși dializei extrarenale, la care se folosește o soluție dializantă alcalină în doze prea mari. Afecțiunile osteolitice (neoplasme, metastaze) duc la eliberarea din os a sărurilor de calciu (carbonat și fosfat) care, prin fixarea de H^+, reduc acidemia. Corectarea rapidă a unei acidoze respiratorii (prin ventilație mecanică) poate crește pH-ul peste 7,45, datorită scăderii bruște a PCO_2, fără a se realiza în același timp eliminarea bazelor alcaline, crescute compensator în timpul acidozei. Dacă bolnavul prezintă și o depleție de K^+ (prin tratament diuretic, frecvent utilizat în cordul pulmonar), **A.M.** poate să persiste un timp mai îndelungat. **A.M.** postacidotică apare după metabolizarea acizilor organici produși în cursul diareei, cînd se evidențiază creșterea compensatorie a HCO_3^-. Tratamentul diuretic este una dintre cele mai frecvente cauze ale **A.M.** Aceasta apare prin următoarele mecanisme: reducerea volemiei și creșterea hemoconcentrației consecutive a HCO_3^- plasmatic; creșterea secreției de aldosteron, care favorizează eliminarea renală a H^+ direct și indirect, prin inducerea hipokaliemiei; mărirea eliminării renale a Cl^-, care accentuează resorbția de HCO_3^-. Deshidratările hipertone, predominent cele realizate prin pierdere de apă pură (stări febrile etc.), care evoluează cu PCO_2 normal se însoțesc de creșterea HCO_3^- (prin reducerea spațiului extracelular) și mărirea corespunzătoare a pH-ului. Augmentarea rezervei alcaline determină intervenția compensatorie a mecanismelor de reglare acidobazică a organismului. Acesta posedă posibilități de apărare împotriva alcalozei mai puțin eficiente decît împotriva acidozei (reacțiile metabolice nu duc niciodată la un exces de baze). În condițiile apariției **A.M.** intră în acțiune mecanismele de intervenție rapidă (reglarea imediată, urmată de mecanismele cu intervenție mai lentă — reglarea renală și respiratorie). Reglarea imediată este dată de eliberarea H^+ din disocierea proteinelor și fosfaților intracelulari, a căror pătrundere în spațiul interstițial se face în schimbul Na^+ extracelular. De asemenea, un procent mic din HCO_3^- pătrunde în celule în schimbul ionului Cl^-. Aproape 4% din bicarbonați sînt transformați în H_2CO_3 ca urmare a eliberării unor cantități crescute de acid lactic. Reglarea respiratorie este mai importantă și constă în instalarea hipoventilației realizate printr-un mecanism central (scăderea H^+ inhibă respirația). Mărirea $PaCO_2$ reduce către normal raportul $\frac{H_2CO_3}{HCO_3^-}$ și, implicit, pH-ul sangvin. În **A.M.** PCO_2 crește cu 6 mm Hg pentru fiecare creștere a HCO_3^- cu 10 mEq/l. Totuși, chiar în **A.M.** severe, $PaCO_2$ trece rareori peste 50 mm Hg, atingînd ocazional 65 mm Hg. Compensarea respiratorie devine semnificativă numai cînd HCO_3^- atinge 35—40 mEq/l. Reglarea renală are o eficiență remarcabilă. Orice exces de bicarbonat poate fi eliminat dacă resorbția HCO_3^- se păstrează normală. În condițiile în care se asociază hipovolemia, hipokaliemia

Scanned with OKEN Scanner

și hipocloremia sau există un plus de mineralocorticosteroizi, reabsorbția renală a bicarbonaților se mărește și apare **A.M.** DIAGNOSTIC CLINIC. În general, majoritatea semnelor și simptomelor clinice nu sînt caracteristice **A.M.** propriu-zise, întrucît aceasta se asociază, de regulă, cu alte tulburări hidroelectrolitice. Totuși, ele pot fi atribuite **A.M.** atunci cînd pH sangvin depășește 7,55. Bolnavii prezintă anxietate, delir, obnubilare, mioclonii, convulsii și chiar comă. Scăderea fracțiunii ionice a Ca^{++}, datorită alcalozei, explică apariția tetaniei și a spasmelor musculare. O parte din tulburările neuromusculare, de genul parezelor pe musculatura netedă sau striată, pot fi secundare depleției de K^+. Manifestările cardiace apar de obicei cînd pH-ul depășește 7,60 și sînt reprezentate de diferite aritmii: extrasistole, tahicardii paroxistice, fibrilație atrială sau chiar ventriculară. Conversia la ritmul sinusal nu este posibilă decît atunci cînd pH-ul scade sub 7,51. În patogenia aritmiilor este implicată hipopotasemia. **A.M.** tinde să scadă tensiunea arterială, datorită reducerii rezistenței vasculare periferice — efect parțial compensat de activitatea catecolaminică crescută. Reducerea ritmului respirator este observată foarte frecvent, întrucît, prin hipoventilație, se compensează o parte din **A.M.** Diureza poate fi foarte mică (în caz de deshidratare) sau abundentă, datorită nefropatiei kaliopenice. Prin creșterea glicolizei există tendința apariției hipoglicemiei. DIAGNOSTIC PARACLINIC ȘI DE LABORATOR. **Parametrii acidobazici** obținuți prin metoda Astrup indică *creșterea pH-ului* (poate depăși 7,70, pînă la limita viabilității — apreciată a fi 7,80), creșterea în exces a bazelor peste +2 mEq/l, depășind uneori +25mEq/l, și mărirea CO_2 total peste 50—60 mEq/l. O **A.M.** importantă nu poate fi niciodată pe deplin compensată de creșterea CO_2, datorită imposibilității instalării unei hipoventilații alveolare foarte marcate. **Modificarea curbei de disociație a oxihemoglobinei** indică o augmentare rapidă a afinității oxigenului pentru hemoglobină, ce revine la normal abia după 24—48 de ore. De aceea, în primele ore se instalează o hipoxemie relativă, care are însă și un rol compensator prin favorizarea creșterii producției de acizi organici și a tamponării, în acest fel, a unei părți din alcalemie. **Electrocardiograma.** Indică prelungirea intervalului QT, apariția undei U, tendința de aritmie. Ea reflectă modificările induse de hipopotasemie și hipocalcemie. **Electroliții sangvini.** *Hipopotasemia* este cuprinsă, de regulă, între 2—3 mEq/l. *Hipocloremia* este totdeauna prezentă la bolnavii cu **A.M.**, produsă prin vărsături. Cloremia scade uneori sub 70 sau chiar 60 mEq/l. **Ionograma urinară.** Na^+ urinar este, de regulă, sub 10 mEq/l, iar K^+ urinar — peste 15—20 mEq/l, contrastînd cu potasemia scăzută. Concentrația Cl^- urinar poate fi utilă în **A.M.** pentru orientare diagnostică (v. tab. 2, pag. 51). **pH-ul urinar** are rol deosebit în orientarea diagnosticului etiologic al **A.M.** În cele produse prin supraîncărcare exogenă sau endogenă, reacția urinii este alcalină (pH = 7,5—8,0), iar în cele prin pierdere de acizi, hipopotasemie, hipocloremie, hipovolemie, pH-ul urinar este de obicei acid. În această din urmă situație se presupune că reabsorbția HCO_3^- este crescută. În perioada de întreținere a **A.M.**, mărirea reabsorbției bicarbonaților se menține, dar eliminarea de H^+ redevine egală cu încărcarea acidă zilnică provenită din dietă (pH

Scanned with OKEN Scanner

urinar acid). **Hemoconcentraţia,** urmare a deshidratărilor importante, se exprimă prin creşterea proteinemiei, a hematocritului, a natremiei, uremiei etc. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. Se face, îndeosebi, între **A.M.** şi *acidoza respiratorie*. În amîndouă situaţiile se constată augmentarea HCO_3^-, hipercapnee, hipoxemie şi o creştere a PCO_2 după administrare de oxigen. De regulă, în acidoza respiratorie, hipotensiunea, şocul şi convulsiile sînt absente. Diagnosticul este tranşat prin monotorizarea pH-ului. Diferenţa între **A.M.** şi alcaloza respiratorie se face pe baza condiţiilor etiologice, manifestărilor clinice şi pe scăderea marcată a PCO_2. EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. Evoluţia şi prognosticul sînt în general favorabile, dacă valorile pH-ului nu depăşesc 7,60 şi dacă sînt înlăturaţi factorii declanşatori. Oprirea spontană a vărsăturilor şi restabilirea aportului hidric sau sistarea aspiraţiei gastrice pot normaliza, fără dificultăţi deosebite, echilibrul acidobazic. În cazul în care alcalemia se ridică mult, există riscul apariţiei tahicardiei sau fibrilaţiei ventriculare, a convulsiilor, a stării de obnubilare şi chiar a comei. Limita maximă a pH-ului la care bolnavul mai rămîne încă în viaţă este de 7,80. TRATAMENT. **Repausul la pat** se face pe toată durata menţinerii stării generale alterate. O dată cu normalizarea parametrilor acidobazici, pacientul îşi poate relua, în mod treptat, activitatea fizică. Din cauza persistenţei unui deficit relativ de K^+, se recomandă a fi evitate, în convalescenţă, eforturile fizice mari, pînă în momentul restabilirii echilibrului electrolitic al bolnavului. **Regimul dietetic.** Dieta în **A.M.** trebuie să aducă cît mai puţine valenţe alcaline şi cît mai multe valenţe acide. Din această cauză, în perioada de stare, sînt eliminate laptele, legumele, zarzavaturile şi unele fructe şi se folcsesc, mai ales, proteinele de origine animală, a căror metabolizare eliberează cantităţi importante de substanţe acide. **Tratamentul patogenic. A.M.** se poate corecta uşor, dacă se restabileşte eliminarea urinară a HCO_3^-. Acest lucru nu poate apare însă spontan, din cauza reabsorbţiei tubulare crescute a bicarbonaţilor, în condiţii de hipovolemie şi hipopotasemie. De aceea se urmăreşte restabilirea volumului plasmatic şi a balanţei potasice. Pentru valcr ale pH-ului sangvin care ating 7,6 este suficientă reechilibrarea hidrică şi osmotică a bolnavului. Se preferă utilizarea NaCl pe cale orală sau i.v. (serul fiziologic). Eficacitatea terapeutică este urmărită prin măsurarea pH-ului urinar. Dacă acesta se ridică la valori atingînd 7,0—7,5 sau chiar 8,0, atunci eliminarea urinară de bicarbonaţi devine importantă, permiţînd reducerea alcalemiei. La aceasta contribuie şi Cl^-, a cărui concentraţie urinară rămîne scăzută, datorită măririi reabsorbţiei sale renale. Creşterea cloremiei se însoţeşte de pierderea urinară de HCO_3^-. Cele mai bune rezultate se obţin cu NaCl şi nu cu alte săruri de sodiu, care pot chiar agrava **A.M.**, prin stimularea secreţiei tubulare distale de H^+ sau K^+. Prezenţa Cl^- se pare că este extrem de necesară. Răspunsul favorabil la administrarea de NaCl nu se întîlneşte în toate situaţiile asociate **A.M.** (tab. 3, pag. 52). Deşi NaCl corectează alcaloza, ea nu normailzează depleţia de K^+. De aceea se utilizează KCl, adăugată serului fiziologic (1—2 g/250 ml soluţie salină izotonă) sau administrată pe cale orală. Pentru uzul

Scanned with OKEN Scanner

parenteral se preferă soluția KCl 20% (1 g KCl la 5 ml), care nu se administrează niciodată direct i.v., ci doar dizolvată în ser fiziologic. Se consideră că acoperirea deficitului de K^+ este esențială în complexul terapeutic al **A.M.**, întrucît hipopotasemia, pe lîngă favorizarea pierderilor minore de HCO_3, înlesnește trecerea H^+ din spațiul interstițial în cel celular. Se preferă folosirea KCl, datorită rolului acidifiant plasmatic al Cl^-. În cazul **A.M.** severe se utilizează soluții acidifiante: clorura de amoniu și HCl. Clorura de amoniu este utilizată ca soluție izotonică (la un litru conține 168 mEq NH_4^+ și 168 mEq Cl^-) administrată în ritm de 0,5 mEq NH_4^+ /min. Soluția izotonă de HCl pentru terapia i.v conține 150 mEq H^+ și 150 mEq Cl^-. Se pot administra 500—1 000 ml/24 ore. Unii autori recomandă folosirea unei soluții de HCl diluată în glucoză 5% (diluția conține 100 mEq HCl/l). Perfuzarea acestor soluții se face într-un ritm lent (4—6 ore). HCl se poate înlocui cu clorhidratul de arginină sau de lizină, care asigură un aport de HCl lipsit de pericole. Utilizarea hepatică a argininei sau lizinei pune în libertate HCl. Doza de acid necesară obținerii unei scăderi previzibile a HCO_3^- poate fi calculată înmulțind cuantumul reducerii dorite a HCO_3^- cu 14. De multeori, scăderea HCO_3^- este mai mare sau mai mică decît cea previzibilă (situația din urmă apare la bolnavii la care nu s-a realizat concomitent corectarea tulburărilor electrolitice existente). Dializa extrarenală poate fi necesară în **A.M.** severe care nu au răspuns la tratamentele convenționale. În cazurile în care tulburările hidroelectrolitice asociate **A.M.** au dus la apariția unei insuficiențe renale acute, de obicei funcțională, trebuiesc luate cîteva măsuri de precauție: evitarea supraîncărcării bruște cu lichide (risc de edem pulmonar); administrarea prudentă de KCl și NH_4Cl, pentru a evita apariția hiperpotasemiei; hemodializa sau dializa peritoneală. Sînt anumite situații clinice în care **A.M.** se asociază hipovolemiei, în ciuda persistenței unor stări edematoase (ciroză decompensată vascular, insuficiență cardiacă congestivă, sindrom nefrotic). Administrarea salină nu este indicată, întrucît crește edemul periferic și poate precipita edemul pulmonar acut. Din aceste considerente se utilizează acetazolamidă, HCl, iar în ultima instanță, dializa peritoneală. Acetazolamida mărește excreția renală de $NaHCO_3$, reducînd pe această cale atît edemele cît și alcalemia. Doza zilnică este de 500—750 mg/zi, administrată în 2—3 prize. Dacă medicamentul este eficient, pH-ul urinar crește peste 7. În cazul ineficacității sale, se utilizează HCl, iar în cazuri extreme, dializa peritoneală.

Tratamentul etiologic. Este deosebit de necesar în menținerea constantă a redresării echilibrului acidobazic. Hiperaldosteronismul este una din barierele cele mai refractare combateri **A.M.**, după normalizarea volemiei. În cazul existenței adenomului suprarenalian se practică rezecția chirurgicală a acestuia. Dacă rezultatele sînt nemulțumitoare sau terapia chirurgicală nu poate fi aplicată, se administrează spironolactonă în doze de 200 pînă la 400 mg/zi. De asemenea, înlăturarea chirurgicală a stenozelor digestive înalte sau terapia medicamentoasă a disgravidiilor scade incidența crescută a vărsăturilor ce se întîlnește la această categorie de bolnavi. Reducerea pînă la întreruperea temporară a medicației diuretice este necesară în cazul instalării hipovolemiei și hipokaliemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Etiologia alcalozelor metabolice

Producție digestivă crescută de HCO_3^-: — vărsături repetate — aspirație gastrică — cloridoree
Producție renală crescută de HCO_3^-: — depleție de potasiu severă — hipercalcemie — hiperaldosteronism — sindrom Cushing — sindrom Bartter — tratament steroidic prelungit
Aport exogen crescut de baze: — ingestie de alcaline — sindrom lapte-alcaline — perfuzie cu bicarbonat, lactat, citrat etc. — transfuzii de sînge citratat — dializă extrarenală cu soluții alcaline la anurici
Aport endogen crescut de baze: — boli osteolitice — corectarea rapidă a unei acidoze respiratorii — alcaloză metabolică postacidotică
Alcaloză de contracție: — tratament diuretic — deshidratări hipertone

Tabelul 2

Concentrația urinară a Cl^- la bolnavii cu alcaloză metabolică

Mai puțin de 10 mEq/l	*Mai mare de 20 mEq/l*
Vărsături Aspirație nazogastrică Tratament prelungit cu diuretice	Exces de mineralocorticoizi Perioada inițială a tratamentului diuretic Hipokaliemie severă (< 2 mEq/l)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3

Cauzele alcalozei metabolice raportate la corecția cu NaCl

Corecție realizabilă	*Corecție nerealizabilă*
vărsături repetate aspirație nazogastrică diuretice	hiperaldosteronism hipopotasemie severă stări edematoase insuficiență renală

ALCALOZĂ RESPIRATORIE (A.R.), scădere primară a $PaCO_2$ sub 40 mm Hg care, în funcție de eficiența mecanismelor compensatorii, evoluează cu un pH sangvin nemodificat **(A.R.** *compensată)* sau cu un pH mai mare de 7,45 **(A.R.** *decompensată)*. CADRUL ETIOPATOGENIC ȘI LEZIONAL. **A.R.** apare prin hiperventilație alveolară. Condițiile în care se realizează acest lucru sînt prezentate în tab.1 (pag. 56). În afecțiunile pulmonare, hipoxemia apare prin tulburări de difuziune sau de distribuție a gazelor la nivel alveolar, cît și prin șunt vascular. Tulburările de difuziune sînt frecvente în situațiile în care patul capilar pulmonar este redus cu mai mult de 70% (fibroze pulmonare întinse, embolii pulmonare multiple etc.). Sîngele este obligat să treacă mai repede prin capilarele restante, astfel încît el nu mai dispune de timpul necesar de contact cu aerul. Se produce reducerea PaO_2 și hiperventilația secundară, cu micșorarea $PaCO_2$. Tulburările de distribuție gazoasă la nivel alveolar se datoresc dezechilibrului creat între ventilație și perfuzie, în diferite sectoare pulmonare, care au drept rezultat scăderea PaO_2 și creșterea hiperventilației. Este forma cea mai frecvent semnalată în practica medicală, fiind prezentă în anumite etape ale bronșitei cronice, emfizemului pulmonar, bronhobronșiolitei, bronhopneumoniei, fibrozelor difuze interstițiale, sechelelor pleurale întinse etc. Hipoxemia prin șunt vascular se datorește scurtcircuitării alveolelor de către sîngele pulmonar, care este dirijat spre inima stîngă fără a fi în totalitate oxigenat. Acest lucru se întîlnește în pneumonii, atelectazie, pneumotorax, anevrisme arteriovenoase intrapulmonare etc. Hipocapnia este mai frecventă în bolile pulmonare acute decît în cele cronice. Hiperventilația de altitudine apare, de regulă, la înălțimi mai mari de 2 000 m, datorită rarefierii O_2 atmosferic. Ea se asociază unui pH sangvin normal, deși hipocapnia este continuă. Insuficiența cardiacă congestivă decompensată se însoțește de hiperventilație, datorită scăderii complianței pulmonare (prin stază vasculară) și tulburărilor de difuziune a O_2 la nivel alveolocapilar. **A.R.** devine deosebit de marcată în stadiul preterminal. Șuntul intracardiac dreapta-stînga scade PaO_2, ceea ce stimulează hiperventilația. Hiperventilația psihogenă apare pe fondul unor dereglări nervoase la unele femei tinere. Permanentizarea hiperventilației se datorează creșterii sensibilității centrilor respiratori la PCO_2 și la variațiile pH-ului. Leziunile de trunchi cerebral (vasculare, tumorale, infecțioase), dacă se asociază respirației rare și profunde sau celei rapide și nesuperficiale pot realiza scăderea $PaCO_2$ Creșterea excitabilității centrilor respiratori și, în

consecință, a hiperventilației se întîlnește, de asemenea, în intoxicațiile medicamentoase (salicilat, progesteron etc.) sau în cazul apariției senzației de durere. Respirația asistată produce aproape invariabil scăderea $PaCO_2$ cu **A.R.** accentuată. Scăderea prea rapidă a $PaCO_2$ duce la apariția vasoconstricției cerebrale. Dacă amestecul de gaze inspirat nu este suficient de bogat în O_2, poate apare ischemia țesutului nervos. Hiperventilația voluntară produce **A.R.** datorită scăderii $PaCO_2$ la valori de pînă la 20 mm Hg (pH-ul sangvin crește pînă la 7,70). Hiperventilația indusă în scop diagnostic urmărește producerea **A.R.** pentru evidențierea pe EEG a tulburărilor de excitabilitate nervoasă latente, în timp ce, terapeutic, ea urmărește scăderea $PaCO_2$ în vederea diminuării edemului cerebral (**A.R.** se însoțește de vasoconstricție cerebrală). Sindromul hiperchinetic, prin creșterea vitezei de circulație a sîngelui, scade timpul de contact al acestuia cu aerul alveolar, reduce PaO_2 și, implicit, stimulează hiperventilația și apariția **A.R.** El se întîlnește în sarcină, tireotoxicoză, anemii severe ($Hb < 5$ g%), carență de vitamină B_1 etc. Cirozele hepatice decompensate vascular se asociază frecvent cu **A.R.**, datorită creșterii vitezei de circulație a sîngelui prin șunturile portopulmonare, reducerii ventilației pulmonare (ascensiunea diafragmului, hidrotorax), cît și stimulării centrului respirator de prezența în sînge a unor cantități crescute de NH_3. Supracompensarea respiratorie a acidozelor metabolice incipiente se asociază uneori **A.R.** Pentru menținerea în limite normale a pH-ului (datorită scăderii $PaCO_2$), organismul recurge la reducerea bicarbonaților plasmatici. Aceasta se poate realiza, pînă la un anumit nivel, prin intermediul următoarelor mecanisme: efluxul celular al ionilor de hidrogen, hipercloremie, hiperproducția de acid lactic și eliminarea renală crescută de HCO_3^-. Primele trei mecanisme intervin în primele 10 minute de la apariția tendinței de creștere a pH-ului. Ele reprezintă modalitățile compensatorii întîlnite în **A.R.** *acută*. Efluxul celular al H^+ se face în schimbul pătrunderii celulare a Na^+ și K^+. Pentru 3 K^+ sînt schimbați 2 Na^+ și 1 H^+. În felul acesta se tamponează cam 20% din excesul de HCO_3^-. Creșterea cloremiei apare prin ieșirea Cl^- din eritrocite. Acest fenomen se însoțește de scăderea HCO_3^- cu încă 37 de procente. Inhibarea piruvatcarboxilazei de către alcalemie este simultană creșterii producției hepatice de acid lactic. De asemenea, efortul musculaturii respiratorii, depus în timpul hiperventilației, duce la eliberarea, în circulația sangvină, a unor cantități importante de acid lactic. Creșterea lactacidemiei se realizează și prin hipoxemia tisulară, indusă de scăderea gradului de disociere al oxihemoglobinei; ea este responsabilă de reducerea cu 35% a HCO_3^- plasmatic. Valoarea ei în **A.R.** nu depășește în medie 10 mEq/l. Intervenția mecanismelor compensatorii cu acțiune rapidă nu asigură o reducere eficientă a bicarbonaților sangvini. Pentru fiecare scădere a PCO_2 cu 10 mm Hg, HCO_3^- plasmatic scade doar cu 2 mEq/l. De aceea este necesară intervenția terapeutică de urgență, în absența căreia apar complicațiile acute ale **A.R.** În **A.R.** *cronice* pH-ul poate fi readus la normal și menținut perioade de timp nedefinite (ex., pentru cei care trăiesc la mare altitudine). Acest lucru se datorează eliminării renale crescute de HCO_3^-, care se instalează însă foarte lent (cîteva săptămîni). În **A.R.** cronice, HCO_3 scade cu 5 mEq/l pentru fiecare 10 mm Hg scădere a $PaCO_2$, ceea ce permite o mai bună compensare a modificărilor de pH sangvin. Acutizarea **A.R.** cronice impune intervenția terapeutică de urgență.

Scanned with OKEN Scanner

În lipsa acesteia, alcalemia severă, prin reducerea importantă a kaliemiei și a fracțiunii ionizate a calciului, declanșează crize de tetanie și aritmii cardiace grave (tahicardie și fibrilație ventriculară). De asemenea, prin efectul vasoconstrictor cerebral al alcalemiei se produce încetinirea fluxului sangvin nervos, cu consecințe negative asupra integrității morfofuncționale a SNC. Hipocapnia scade debitul sangvin cerebral cu 30—35%, efect care nu poate fi anulat decît de o hipoxemie foarte marcată. Atunci cînd PaO_2 scade sub 30 mm Hg, fluxul sangvin intracranian crește din nou, deși $PaCO_2$ se menține scăzut. Hipoxemia cerebrală se pare că se instalează mai des în cazurile în care hipocapnia rezultă din răspunsul respirator la hipoxemie, decît cînd a fost indusă voluntar. Modificări vasoconstrictorii apar și la nivelul arterelor coronare. Reducerea cantității de O_2 eliberată de oxihemoglobină se datorează micșorării 2,3-difosfogliceratului intraeritrocitar. DIAGNOSTIC CLINIC. **Manifestări nervoase.** Sînt reprezentate de cefalee, oboseală nemotivată, scăderea acuității vizuale cu încețoșarea vederii, anxietate, scăderea capacității de concentrare și a performanțelor psihomotorii, iritabilitate, tulburări de echilibru, vertij, parestezii ale extremităților și circumorale, alterarea stării de conștiență, mergînd pînă la obnubilare și chiar comă. Manifestările sînt mai evidente în timpul **A.R.** acute, întrucît capacitatea organismului de a redresa pH-ul sangvin este limitată. Amploarea lor este proporțională cu gradul alcalemiei. **Manifestări neuromusculare.** Numeroase, fiind mai frecvent întîlnite crampele și fibrilațiile musculaturii scheletice, crizele epileptiforme, iar în cazurile severe — tetania. Aceasta din urmă nu prezintă caractere deosebite de cea întîlnită în hipocalcemie. Deși în apariția contracțiilor musculare a fost incriminată reducerea fracțiunii ionice a Ca^{++} și a kaliemiei, sînt cazuri cînd modificările electrolitice nu apar, ceea ce implică intervenția altor mecanisme. **Manifestări cardiovasculare.** Bolnavii prezintă tendința de scădere a tensiunii arteriale, manifestată prin lipotimie, paloare, transpirații profuze, amețeli, tahicardie etc. Reducerea fluxului coronarian și a 2,3-difosfogliceratului explică apariția manifestărilor de cardiopatie ischemică: angină pectorală, tahiaritmii, insuficiență cardiacă. Aritmiile cardiace din **A.R.** au o semnificație mai gravă decît cele apărute doar prin scăderea PaO_2. Ele dispar însă foarte repede prin revenirea PCO_2 la valorile normale. DIAGNOSTIC PARACLINIC ȘI DE LABORATOR. **Electrocardiograma.** Se evidențiază aplatizarea undei T și subdenivelarea ST-ului. Mai rar apar modificări ale QRS-ului. **Electroencefalograma.** Indică, uneori, creșterea frecvenței undelor lente și înalte la un ritm de 2—4 cicli/s (caracteristice stărilor epileptice induse de **A.R.**). **Parametrii Astrup.** pH-ul sangvin este crescut (peste 7,45), iar bicarbonații plasmatici reduși. În **A.R.** acute, pH-ul sangvin poate fi mult mărit (7,50—7,70), în timp ce HCO_3^- plasmatic este numai puțin scăzut (20—22 mEq/l). În **A.R.** cronice, parțial compensate, deși pH-ul este crescut cu numai puțin peste 7,45, HCO_3^- plasmatic este evident redus (15—20 mEq/l). **Oximetria.** PaO_2 este întotdeauna coborîtă în cazurile de **A.R.** produse prin hipoxemie. **Electroliții plasmatici.** Se constată hipopotasemie, hipercloremie, hiponatremie, scăderea fracțiunii ionice a calciului, hipofosfatemie. Hipopotasemia scade rareori sub 3 mEq/l, iar atunci cînd hipoxemia are valori scăzute, kaliemia are chiar tendință la creștere. Natremia este scăzută prin pătrunderea sa intracelulară (la schimb cu H^+), cît și prin eliminarea renală crescută. Cloremia

Scanned with OKEN Scanner

este crescută în vederea asigurării echilibrului anionic. Calciul ionic din sînge este redus sub 2 mEq/l, fără a se constata scăderea calcemiei. Hipofosforemia atinge valori între 1—2 mg%. Ea este dată de pătrunderea intracelulară a fosforului, legată probabil de necesitatea formării de complexe fosforilate asociate glicolizei induse de alcalemie (ex., fructozo-1,6-fosfat, glicozo-6-fosfat etc.). **Lactacidemia.** În hiperventilațiile moderate, lactatul plasmatic este ușor crescut, nedepășind de regulă 4 mEq/l. Existența unor valori mai mari poate fi înregistrată în hiperventilațiile importante instalate acut sau în condițiile în care hipoxia tisulară este marcată. **Examenul de urină.** Se evidențiază creșterea pH-ului și a bicarbonaților urinari, cît și o reducere a concentrației de clor. EVOLUȚIE, PROGNOSTIC, COMPLICAȚII. Evoluția și prognosticul **A.R.** sînt favorabile dacă sînt îndepărtați din timp factorii declanșatori ai hipocapniei. Revenirea la normal se poate face și în mod spontan, o dată cu redresarea ritmului respirator (ex., după întreruperea hiperventilației efectuate în scop diagnostic, coborîrea de la mare altitudine etc.). În cazul în care **A.R.** se instalează în mod acut și atinge valori ridicate ale pH-ului sangvin, există riscul instalării crizelor convulsive, a aritmiilor cardiace grave, tetaniei, prăbușirii tensionale, ischemiei cerebrale sau miocardice. În lipsa intervenției terapeutice de urgență, prezența acestor complicații amenință viața bolnavului. Același lucru se poate întîmpla și în cazul acutizării **A.R.** cronice. TRATAMENT. **Repausul la pat** se impune pe toată perioada evoluției acute a **A.R.** Deși efortul fizic ar putea crește cantitatea de acid lactic eliberat în circulație, scăderea kaliemiei și a Ca^{++} plasmatic poate precipita instalarea unei aritmii cardiace severe. De asemenea, efortul fizic este prin el însuși un factor favorizant al hiperventilației pulmonare și al apariției **A.R.** După revenirea la normal a parametrilor acidobazici și electrolitici, activitățile fizice pot fi reluate treptat. **Regimul dietetic.** Nu poate fi vorba despre o anumită conduită dietetică în **A.R.** acute. Regimul alimentar poate fi însă util în **A.R.** cronice, în care aportul de carne și derivate ale acesteia, prin valențele acide pe care le aduc organismului, contribuie în mică măsură la redresarea pH-ului seric. Sînt de evitat — pînă la vindecarea sau ameliorarea afecțiunii cauzale — alimentele care produc alcalinizarea plasmatică (laptele și derivatele sale, legumele, zarzavaturile). Acestea pot fi însă utile în cazul corecției prea rapide a $PaCO_2$, datorită persistenței unei bicarbonatemii reduse (revine la normal după o perioadă de latență mai îndelungată). **Tratamentul etiopatogenic.** Se urmărește normalizarea respirației, a cărei realizare depinde de contextul clinic în care a apărut hiperventilația. În **A.R.** *acută de origine hipoxică* se instituie de urgență tratamentul etiologic al bolii de bază (bronhopneumonie, insuficiență cardiacă congestivă agravată printr-un infarct de miocard sau o tulburare paroxistică de ritm etc.). Simultan se asociază oxigenoterapia la un debit de 6—10 l/minut. În cazurile severe, cu reducerea importantă a PaO_2, se apelează chiar la respirația asistată. O dată cu oxigenarea sangvină se produce și depurarea de CO_2. Dacă $PaCO_2$ este normalizată rapid, există riscul transformării **A.R.** într-o acidoză metabolică, prin persistența HCO_3^- la valori reduse mai mult timp. De aceea este necesară reducerea treptată a $PaCO_2$, astfel încît să nu depășească 10 mm Hg/oră. În general,

administrarea de O_2 sub presiune este suficientă pentru asigurarea unei bune oxigenări a sîngelui. În paralel, dar ceva mai tîrziu decît corectarea hipoxemiei, se obține tendința la normalizare a $PaCO_2$. În **A.R.** *acută de origine nehipoxică*, normalizarea $PaCO_2$ se face prin respirația într-un dispozitiv închis (pungă de hîrtie etc.) care, crescînd concentrația CO_2 din aerul inspirat, mărește volumul de CO_2 din sîngele arterial. Normalizarea $PaCO_2$ nu reduce însă hiperventilația. Pentru aceasta se recomandă utilizarea cu prudență a inhibitorilor centrali ai respirației (barbiturice, morfină). Datorită riscului de reducere importantă a ventilației, acești inhibitori nu sînt utilizați la bolnavii cu hipoxemie, întrucît pot agrava hipoxia tisulară. Indiferent de tipul **A.R.** acută, scăderea pH-ului sangvin mai poate fi realizată prin administrarea de acetozolamidă (ederen) sau soluții i.v. de HCl ori clorură de amoniu. Întrebuințarea lor este justificată de lipsa unei eficiente compensări a tendinței la alcalemie. Acetazolamida se folosește în doză de 30 mg/Kc/zi, împărțită în 4 prize. Ea reduce HCO_3^- plasmatic prin creșterea bicarbonaturiei. Efectul ei este însă limitat de valoarea relativ scăzută a HCO_3^- plasmatic. Administrarea de soluții acidifiante în **A.R.** acută se face cu prudență, în cantități mici și perfuzate în ritm foarte lent. Aprecierea cantității întrebuințate poate fi realizată cu ajutorul următoarei formule:

$$\text{MEq HCl} = (\text{Bicarbonatemia actuală} - \text{bicarbonatemia dorită}) \times 14$$

$$\text{Bicarbonatemia dorită} = \frac{24 \times PCO_2}{H^+}$$

H^+ reprezintă concentrația ionilor de H^+ corespunzătoare pH-ului pe care vrem să-l atingem (luat din tabele). Pentru pH = 7,40, concentrația H^+ este de 39,81 mEq/l. **A.R.** *cronice* nu impun măsuri speciale de terapie intensivă, decît în cazul acutizării lor. În astfel de situații se procedează ca în **A.R.** acute. După înlăturarea episoadelor critice, se urmărește vindecarea sau ameliorarea afecțiunii cauzale.

Tabelul 1

Etiologia alcalozei respiratorii

Hipoxemie: Afecțiuni pulmonare Adaptarea la altitudine Insuficiență cardiacă congestivă Boli congenitale de inimă cu șunt dreapta-stînga
Hiperventilație de origine centrală: Psihogenă Leziuni de trunchi cerebral Intoxicație cu salicilați, adrenalină, progesteron Durere
Hiperventilație indusă: Respirație asistată Hiperventilație voluntară Hiperventilație indusă în scop diagnostic sau terapeutic

Scanned with OKEN Scanner

continuare tabelul 1

Sindrom hiperchinetic: Sarcină Febră Tireotoxicoză Anemii
Efort fizic
Ciroză hepatică
Hiperventilația din acidozele metabolice

ATACUL DE GUTĂ (A. DE G)., formă paroxistică de manifestare a gutei, constînd în declanșarea unor fenomene de artrită acută, prin depunerea de urați în articulații. CADRUL ETIOPATOGENIC ȘI LEZIONAL. În marea majoritate a cazurilor, apariția **A. DE G.** are loc în condițiile existenței hiperuricemiei. Sînt situații cînd se produce pe fondul unei uricemii în limite relativ normale, existînd însă creșteri persistente ale acesteia în antecedentele recente ale bolnavului. Cauzele care duc la apariția hiperuricemiei sînt notate în tabelul 1 (pag. 55). Hiperuricemiile primare (HP) se întîlnesc la adulții de sex masculin în procent de aproape 3% din populația generală. La femei sînt mult mai rare și apar mai ales după instalarea menopauzei. Vîrstele prepubertare sînt foarte rar atinse. Hiperuricemiile simple se datoresc unei hiperproducții de acid uric asociată sau nu reducerii capacității de eliminare renală. Cînd se constată hiperuricurie (25% din cazuri), este incriminată exclusiv sinteza exagerată de acid uric. Cînd uricuria este normală (75% din cazuri), tulburarea metabolică este dată de reducerea capacității de eliminare renală a uraților, asociată unei producții exagerate a acestora. Se pare că aceste perturbări metabolice se datoresc unor anomalii genetice. Hiperuricemiile asociate unor defecte proteice specifice apar fie prin sinteza exagerată a acidului uric (sindromul Lesch-Nyhan), fie prin asocierea reducerii excreției renale (boala von Gierke), fie prin reducerea legării uraților de proteinele plasmatice (tofogeneza cu hiperuricemie minimă). Creșterea sintezei primare a uraților se datorează modificărilor enzimatice intervenite în metabolismul bazelor purinice. Principalele enzime implicate în aceste procese sînt: fosforibozil pirofosfatamidotransferaza (PPRP amidotransferază), hipoxantin-guanin-fosforibozil transferaza (HGPRT) și xantinoxidaza. PPRP amidotransferaza inițiază sinteza de purine prin cuplarea α-PPRP cu glutamina. Creșterea disponibilului de PPRP (prin deficiența de glucozo-6-fosfat din boala von Gierke, reducerea activității HGPRT, creșterea activității PPRP sintetazei), cît și al glutaminei, precum și dereglarea sistemului de inhibiție al purinosintezei la nivelul amidofosforiboziltransferazei duc la formarea unor cantități mari de acid uric. Absența HGPRT (observată în sindromul Lesch-Nyhan) reduce ribonucleotidele intracelulare, care, în mod normal, inhibă PPRP amidotransferaza. De

Scanned with OKEN Scanner

asemenea, intensificarea activităţii hepatice a xantinoxidazei favorizează transformarea hipoxantinei şi xantinei în acid uric. Creşterea sintezei primare a uraţilor nu reprezintă decît o cauză relativ redusă a hiperuricemiilor importante (15—25%), marea lor majoritate fiind produsă printr-o uşoară hiperproducţie, cuplată cu scăderea marcată a eliminării urinare a uraţilor. Hiperuricemiile secundare se întîlnesc în diferite situaţii patologice. Bolile mieloproliferative şi anemiile hemolitice cronice se însoţesc de o creştere a turnoverului acizilor nucleici (în structura cărora intră purinele) şi de o producţie excesivă de acid uric. Pacienţii supuşi terapiei citotoxice (medicamentoase sau cu raze X), pentru afecţiuni ca leucemiile sau limfoamele, eliberează mari cantităţi de acizi nucleici prin liza celulelor maligne, ceea ce oferă substratul necesar generării unei supraproducţii urice. În astfel de situaţii se pot ajunge la uricemii de pînă la 30—60 mg% (normal = 2—5 mg%). Din cauza riscului declanşării **A. DE G.** sau a nefropatiei urice acute cu insuficienţă renală prin obstrucţie tubulară, astfel de terapii trebuiesc cuplate cu inhibitori ai sintezei urice, alcalinizarea urinei, creşterea aportului hidric pentru accentuarea diurezei (şi, implicit, a eliminărilor de acid uric). Hiperuricemia din insuficienţa renală se datorează îndeosebi reducerii filtrării glomerulare. Concentraţia plasmatică a acidului uric nu reflectă fidel scăderea filtrării glomerulare, întrucît are loc creşterea adaptativă a secreţiei tubulare renale a uraţilor, iar în stadiile finale (clearence-ul creatininei sub 10%), scăderea marcată a reabsorbţiei acestora. Diureticele intervin în apariţia hiperuricemiei prin inducerea hipovolemiei însoţită de creşterea reabsorbţiei sodiului şi, în mod proporţional, a acidului uric. Prin contrast, expansiunea de volum extracelular duce la uricozurie, datorată descreşterii reabsorbţiei renale a uraţilor. Salicilaţii, chiar în doze mici şi unele medicamente antituberculoase (etambutolul şi pirazinamida) produc o semnificativă reducere a clearence-ului uraţilor. Acidul acetilsalicilic are un efect paradoxal. În doze mici (1—2 g/zi) este uşor hiperuricemiant, prin micşorarea uricosecreţiei tubulare renale. În doze moderate (4—5 g/zi), aspirina este uricozurică şi hipouricemiantă prin scăderea reabsorbţiei tubulare. În cazul pirazinamidei s-a demonstrat blocarea aproape completă a secreţiei tubulare. Mecanismul de acţiune al celorlalte medicamente nu este cunoscut. Alcoolul, consumat în cantităţi exagerate, scade de asemenea capacitatea de eliminare renală a acidului uric. Se pare că acest lucru se datorează acidozei lactice pe care alcoolul o provoacă prin blocarea procesului de gluconeogeneză. Lactaţii sînt inhibitori competitivi ai secreţiei tubulare a uraţilor, astfel încît excreţia de uraţi este diminuată pînă cînd etanolul şi lactaţii sînt metabolizaţi. Hipertensiunea arterială favorizează — după unii autori — reducerea secreţiei tubulare a uraţilor. Hiperlipemiile, de asemenea, clearence-ul uraţilor. Inaniţia, prin favorizarea creşterii cetogenezei şi a lipolizei periferice, împiedică eliminarea adecvată a acidului uric. Corpii cetonici, ca şi lactaţii — atunci cînd se găsesc în concentraţii mai ridicate (inaniţie, acidocetoze diabetice) — acţionează competitiv cu acidul uric asupra secreţiei sale tubulare. O explicaţie similară este dată şi pentru toxemia gravidică, unde hiperuricemia apare ca un semn precoce. Aportul alimentar bogat în nucleoproteine contribuie numai într-o măsură mică la creşterea persistentă a uricemiei. Dacă se asociază consumul de alcool şi lipide în cantitate mare, riscul apariţiei hiperuricemiei se măreşte. Hiperparatiroidismul induce hiper-

Scanned with OKEN Scanner

uricemie prin depozitarea de calciu în tubii renali, ceea ce reduce excreţia renală a acidului uric. Psoriazisul, în special cel întins, se asociază hiperuricemiei, datorită prezenţei unui proces hipercatabolic al acizilor nucleici, rezultat din reînnoirea rapidă a celulelor epidermice la nivelul leziunilor cutanate. Deficitul de glucozo-6-fosfatază, observat în celulele bolnavilor de psoriazis, duce la un surplus de PPRP, substrat de la care pleacă sinteza *de novo* a purinelor. Efortul muscular intens poate genera o stare de hiperuricemie trecătoare, prin reducerea uricosecreţiei tubulare de către hiperlactacidemia care survine în aceste situaţii. Hipoxia, ducînd la descompunerea compuşilor macroergici fosforilanţi (ATP, ADP şi AMP), furnizează un aport suplimentar de adenină (bază purinică) care, în condiţiile carenţei de oxigen, nemaiputînd fi utilizată la resinteza compuşilor macroergici, difuzează în lichidul extracelular, de unde, la nivelul ficatului este transformată în acid uric. Metastazele osoase, prin starea de hipercatabolism nucleoproteic pe care o produc, cît şi a hipercalcemiei (diminuă filtrarea glomerulară) produc hiperuricemie. În afara factorilor amintiţi, în uricogeneză intervin anumite stări catabolice, care, crescînd turn-over-ul nucleoproteinelor pot precipita instalarea **A. DE G.** (infecţiile acute, intervenţiile chirurgicale, stările de tensiune psihică prelungită, traumatismele întinse, statul prelungit la pat). Dacă uricemia depăşeşte 6,4—6,8 mg%, serul plasmatic devine suprasaturat în urati şi se favorizează precipitarea acestora. Atunci cînd fenomenul are loc la nivel articular se declanşează **A. DE G.** De asemenea, chiar în condiţiile aducerii terapeutice a uricemiei la valori apropiate de normal, riscul **A. DE G.** nu este înlăturat, întrucît efectuarea unor eforturi fizice, expunerea la microtraumatisme sau la variaţii de temperatură favorizează eliberarea intraarticulară a depunerilor de urati din jurul acesteia. Indiferent de modalitatea prin care se produce pătrunderea în lichidul articular a cristalelor de acid uric, acest lucru determină o reacţie inflamatorie acută, extrem de violentă. Este interesant faptul că numai cristalele de dimensiuni mari (0,5—0,8 μ) şi nu cele mici (0,03—0,05 μ) produc reacţii inflamatorii. Se pare că inflamaţia ar rezulta mai degrabă din proprietatea fizică a cristalelor şi nu din efectul chimic al uraţilor. Cristalele atrag, prin chemotactism, polimorfonuclearele. Sub acţiunea litică a enzimelor lizozomale, ele sînt dizolvate în cea mai mare parte. Distrugerea unei părţi din leucocite eliberează enzimele lizozomale în spaţiul articular, favorizînd afluxul de leucocite şi de plasmă bogată în urati. Reacţia inflamatorie locală, prin scăderea pH-ului sinovial, înlesneşte precipitarea unor noi cantităţi de urati. De asemenea, se activează factorul Hageman sub acţiunea acidului uric încărcat electronegativ, ceea ce permite activarea sistemelor generatoare de kinine. Acestea întreţin procesul inflamator, care, pe lîngă faptul că favorizează precipitarea uraţilor, permite efracţia unor noi cantităţi de urati din depunerile învecinate. Un rol important în declanşarea durerii se pare că revine bradikininei. Articulaţiile şi formaţiunile periarticulare sînt sediul de elecţie al depunerilor uratice, datorită faptului că sinoviala, cartilajele şi tecile sinoviale sînt bogate în mucopolizaharide care favorizează iniţierea nucleilor de cristalizare ai uraţilor. Ţesuturile cartilaginoase sînt slab irigate, o mare parte din energia necesară provenind din procesele de glicoliză anaerobă care se însoţesc de formarea de acid lactic. Scăderea pH-ului local favorizează precipitarea acidului uric. Faptul că cele mai frec-

Scanned with OKEN Scanner

vente A. DE G. au loc la nivelul degetelor picioarelor se datorește temperaturii locale mai scăzute, care constituie un factor în plus pentru reducerea solubilității uraților. Procesul de cristalizare se perpetuează în timp, ducînd la formarea unor leziuni tipice pentru stadiul cronic al gutei numite tofi. Ei sînt constituiți din depozite de urați, înconjurate de o reacție inflamatorie de tipul celei față de corpii străini. În mod obișnuit tofii se găsesc depuși la nivelul pavilionului urechii, burselor olecraniene și rotuliene, cît și la nivelul tendoanelor. Mai rar se găsesc în palme, vîrful degetelor, cartilajele nazale, cornee, sclerotică sau de-a lungul nervilor (putînd produce sindromul carpian sau tarsal). Există o corelație între dezvoltarea tofilor și uricemie. Cam 90% din bolnavi n-au tofi, dacă uricemia nu depășește 8 mg%. De asemenea, constituirea acestora se face în timp, motiv pentru care, după 5 ani de la declanșarea A. DE G. 70% din bolnavi nu au tofi. Pe de altă parte, la o categorie deosebit de importantă de bolnavi, prezența tofilor precede instalarea atacului, chiar cu 1—2 ani. Repetarea lui produce, la nivelul articulațiilor, degenerescența cartilaginoasă, proliferarea sinovială, distrucția țesutului osos subcondral, fibroză și, în stadiile avansate, chiar anchiloză. De asemenea, depozitele de urați din tecile tendinoase erodează fibrele tendinoase, care se pot rupe. În afara articulațiilor, modificări lezionale au loc și la nivelul țesutului renal (v. nefropatia acută gutoasă).

DIAGNOSTIC CLINIC. A. DE G. poate fi precedat de tulburări generale sau locale care se instalează cu cel puțin 24 de ore înaintea crizei și dispar o dată cu A. DE G. sau cu cîteva ore înainte de instalarea acestuia. Ele sînt inconstante, variabile de la un bolnav la altul sau de la o criză la alta. La unii subiecți, simptomatologia premonitorie se repetă cu regularitate, anunțînd cu cvasicertitudine criza. Dintre manifestările acuzate în această perioadă cele mai frecvente sînt: iritabilitate, oboseală, insomnie, cefalee, constipație, anorexie, disurie, poliurie, febră, frisoane, somnolență, jenă redusă la nivelul articulației care urmează să fie prinsă în atacul dureros. Atenția asupra acestor semne prodromale este dată de eficacitatea terapeutică mare obținută cu doze mici de medicamente specifice artritei gutoase. O dată instalat A. DE G., remisiunea acestuia necesită doze mai mari, administrate timp mult mai îndelungat. Debutul este de regulă brusc, cel mai frecvent nocturn, perioada paroxistică a crizei fiind atinsă în cîteva ore. Durerile se exacerbează noaptea și se ameliorează vizibil în cursul zilei. La nivelul articulației interesate, durerea este extrem de violentă, sfîșietoare, uneori însoțită de senzația de arsură sau de strivire. Local se constată hiperestezie extremă, tumefacție rapidă, cu tegumentele de culoare roșie-vineție, cu hipertermie locală și dilatare a venelor din vecinătate. Pe măsura dispariției fenomenelor inflamatorii, pielea se descuamează. Localizarea se face, la bărbați, în aproape 75% din cazuri, la prima articulație metatarsofalangiană a piciorului (halucelui). În ordinea frecvenței urmează articulația genunchiului, gleznei, coatelor și pumnilor. La femei sînt atinse mai des articulațiile degetelor de la mîini. Sînt respectate articulațiile scapulohumerale și coxofemurale. În mod obișnuit, inflamația gutoasă este mono- sau oligoarticulară, putînd fi însă și poliarticulară, chiar de la primul atac. Dacă nu se face nici un tratament, A. DE G. durează cîteva zile, uneori chiar și mai mult, după care se remite. Concomitent cu fenomenele acute locale, apar și manifestări generale. Febra, precedată de frisoane, în general moderate, depășește uneori

Scanned with OKEN Scanner

39°C. De multe ori, ea este proporțională cu intensitatea inflamației locale, urmînd evoluția acesteia spre remisiune sau recidivă. Frecvent se asociază cefalee de intensitate mare. Starea generală a bolnavului este alterată. Acesta este anxios și prezintă tulburări dispeptice diverse: anorexie, greață etc. Urina este în cantitate redusă, de culoare roșiatică-închisă, lăsînd un depozit gros, roșu-cărămiziu. Este de asemenea prezentă tahicardia. În formele obișnuite **A. DE G.** se repetă la intervale variabile pe aceeași articulație sau survin la întîmplare, cu localizări diferite. Cam 60% din bolnavi fac o nouă criză acută la intervalul unui an și cam 25% în primii doi ani. Cu timpul **A. DE G.** se repetă din ce în ce mai frecvent, este mai prelungit, dar mai puțin dureros, uneori ajungîndu-se chiar la atacuri acute cu caracter subintrant. DIAGNOSTIC PARACLINIC ȘI DE LABORATOR. **Examenul radiologic.** Imaginea radiologică a articulațiilor afectate este normală și numai în crizele prelungite se pot observa leziuni de osteoporoză. După repetarea, în timp, a **A. DE G.**, pe aceeași articulație, se constată apariția de geode, îngustarea spațiului articular și osteofite. Geodele sînt în majoritatea cazurilor primele imagini radiologice ale afectării cronice articulare. Ele își au sediul mai ales pe extremitățile articulare ale piciorului și ale mîinii. Geodele reflectă resorbția osoasă indusă de prezența uraților. Sînt de dimensiuni variabile (2—3 mm — 1 cm), cu un aspect rotund sau ovalar, avînd uneori un contur de osteoscleroză. Atunci cînd sînt multiple și grupate, realizează imaginea de „fagure de miere". Îngustarea spațiului articular este urmarea distrucției cartilajelor prin infiltrație uratică. Osteofitele își au sediul pe conturul suprafețelor articulare. Ele se dezvoltă cu preponderență pe tars și genunchi. În stadiile avansate se creează imagini radiologice caracteristice: „falange în harbaletă", „tars cu țepi de arici" etc. **Puncția articulară.** Lichidul sinovial este adesea tulbure, conținînd un număr ridicat de leucocite, care poate varia între 3 000 și 50 000 de elemente pe ml. Se găsesc, de asemenea, cristale de urați care pot fi puse în evidență prin microscopie sub forma unei „legături de vreascuri". Prin biopsia sinovialei se pot decela, uneori, microtofi tipici sau mici formațiuni nodulare, cu reacție de „corp străin" (celule gigante). **Examenul sîngelui.** *Hiperuricemia* este o condiție preliminară necesară, ea putînd însă lipsi în timpul accesului. Valorile sale depășesc 7 mg%. *Leucocitoza* și creșterea *vitezei de sedimentare* sînt frecvent întîlnite. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. **A. DE G.** trebuie diferențiat de manifestările dureroase întîlnite în poliartrita reumatoidă (caracter simetric al durerilor, tendință la deformații și anchiloze, testul latex pozitiv, absența hiperuricemiei), condrocalcinoză (pseudoguta, în care răspunsul la colchicină este negativ), poliartrita psoriazică (manifestări cutanate caracteristice, interesarea articulațiilor distale interfalangiene și, mai rar, a articulațiilor sacroiliace), artrozele active (lipsa hiperuricemiei și răspunsul negativ la colchicină), reumatismul palindromic (apare predominant la femei, afectînd tendoanele de pe fața dorsală a mîinii, iar lichidul sinovial nu are cristale uratice caracteristice), bursite (nu răspund eficient la terapia cu colchicină), artrita periferică de debut a spondilitei ankilopoetice (hiperuricemia absentă), artrita din bolile de colagen, artrita tuberculoasă (IDR pozitiv, puncția articulară poate identifica prezența cazeumului, iar examenul bioptic — leziuni nodular-proliferative și exudative, în cadrul unor manifestări clinice generale de tu-

Scanned with OKEN Scanner

berculoză), reumatismul articular acut (caracterul fugace şi migrator al atingerilor articulare mari, în condiţiile antecedentelor streptococice, ASLO crescut etc.). EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. În general, cu cît maladia cîştigă în durată, atacurile devin mai dese, interesează şi alte articulaţii şi durează mai mult. Mulţi bolnavi prezintă însă **A. DE G.** la intervale cu totul neregulate. Cu trecerea timpului se constată o extindere topografică a inflamaţiei gutoase, în afara celei de la nivelul piciorului. După 5 ani de evoluţie acest lucru se întîlneşte la aproape 60% din cazuri şi la 77% din cazuri după 10 ani. **A. DE G.**, cantonat exclusiv la haluce, se întîlneşte numai în 16% din cazuri după 5 ani şi abia în 4% în gutele vechi. Articulaţiile membrelor superioare sînt atinse în 30% din cazuri, după 5 ani şi în aproape 50% din cazuri, în formele vechi de gută. Atingerea articulară repetată de procesul inflamator duce, cu timpul, la instalarea artropatiei gutoase. Ea se întîlneşte mai ales la genunchi, pumn, cot, gleznă, picior, mînă. Se manifestă prin fenomene de artroză secundară, iar, în cele din urmă, chiar prin anchiloza fibroasă. De asemenea, lezarea ţesuturilor periarticulare (capsule, tendoane etc.) sporeşte gradul de imobilitate articulară, grăbind în acest fel constituirea anchilozei. Aceste fenomene pot fi în mare parte prevenite sau ameliorate printr-un tratament susţinut şi eficace. Prognosticul bolnavilor de gută nu depinde de alterările specifice articulare, ci de complicaţiile maladiilor asociate hiperuricemiei: ateroscleroza, hiperlipemia, hipertensiunea arterială, nefropatia urică, trombogeneza coronariană, cerebrală sau la nivelul arterelor periferice. În cazurile în care guta evoluează numai ca maladie articu-ară, media de vîrstă a bolnavilor este aceeaşi ca cea întîlnită la întreaga populaţie. În cazurile cînd guta se manifestă nu numai ca boală predominent articulară, dar şi prin complicaţiile amintite, durata medie de viaţă scade cu aproximativ 5 ani. TRATAMENT. **Repausul la pat** este obligatoriu, fiind dictat de durerile insuportabile de la nivelul articulaţiei interesate. În plus, orice încercare de deplasare solicită mecanic articulaţiile membrelor inferioare (cel mai frecvent interesate), agravînd procesul de inflamaţie. La aceasta se adaugă, într-o măsură mai mică, producţia moderată de acid lactic (scade uricozuria), generată de efortul muscular. Repausul la pat se menţine pe toată perioada **A. DE G.** După încetarea crizei paroxistice, pe măsură ce mobilizarea activă a articulaţiilor interesate devine posibilă, se recomandă efectuarea unui program zilnic de gimnastică dirijată medical şi o plimbare zilnică, timp de o oră. Cu timpul, instituirea unui program de antrenament fizic susţinut face să se reducă hiperuricemia de fond, prin ameliorarea condiţiilor de eliminare renală a uraţilor. **Regimul dietetic şi hidric.** Se impun mai multe măsuri dietetice: reducerea greutăţii corporale (la obezi), a aportului de purine, suprimarea alcoolului şi scăderea raţiei de lipide, suprimarea anumitor alimente toxice pentru gutoşi. Reducerea greutăţii corporale trebuie făcută progresiv, altfel catabolismul proteic creşte mult, mărind producţia de acid uric. Se recomandă ca raţia proteică să fie restrînsă la 1 g/kg-corp, iar lipidele la 60 g pe zi. Raţia calorică zilnică, asigurată predominent printr-un regim lacto-fructo-vegetarian, nu trebuie să depăşească, la obezi, 1 600 calorii pe zi. Reducerea aportului de purine se face prin eliminarea unor alimente ca ficat, rinichi, măduvioare, momiţe, creier, sardele, moluşte,

Scanned with OKEN Scanner

crustacee și ciuperci. De asemenea, se evită cărnurile foarte tinere (viței, miel), bogate în nucleoproteine. Proteinele din carne și pește se reduc, admițîndu-se o cantitate de maximum 100—150 g carne proaspătă zilnic. Se recomandă, totodată, suprimarea picioarelor de porc, intestinele, toba, piftia și căpățîna de vită. Alcoolul trebuie interzis. Alimentele afumate, marinate sau de prospețime incertă sînt de asemenea interzise deoarece pot precipita **A. DE G.** Aportul hidric trebuie să fie zilnic în jur de 2 litri, folosind ape oligometalice sau alcaline. În felul acesta se scade tendința de precipitare a uraților și, prin forțarea diurezei, se elimină o cantitate suplimentară de acid uric prin urină. **Tratamentul medicamentos.** Medicamentul de elecție este reprezentat de colchicină.Aceasta are efecte antiinflamatorii care se exercită prin mai multe mecanisme: reducerea migrării leucocitare spre focarul inflamator, micșorarea fagocitozei cristalelor de acid uric, deprimarea metabolismului polimorfonuclearelor din zona inflamată, reducerea producției locale de acid lactic și a tendinței de formare a cristalelor de acid uric (prin micșorarea precipitării uraților). Nu intervine în metabolismul acidului uric. Ea se administrează pe cale orală sau intravenoasă. Eficacitatea sa este cu atît mai mare cu cît se introduce mai precoce în terapia accesului. Efectul său începe după 6—10 ore și devine complet după 12—48 de ore. Se recomandă ca doza inițială de colchicină să fie de 1 mg, urmată de 0,5 mg la fiecare 2 ore, pînă la ameliorarea durerii sau la apariția semnelor de intoxicație (greață, diaree). Alți autori recomandă 4 mg în ziua întîi, 3 mg în ziua a doua și a treia, 2 mg în zilele a patra și a cincea și 1 mg în zilele a șasea și a șaptea. Tulburările digestive se pot corecta prin utilizarea de bismut, tinctură de opiu, antispastice, antiemetice. Doza totală care poate fi administrată este de 6—8 mg/zi. Doza toxică rămîne constantă la același pacient, astfel încît, la atacurile ulterioare, ea poate fi evitată. Eficacitatea clinică este remarcabilă și se manifestă la aproximativ 90% din bolnavi. Fenomenele articulare retrocedează progresiv, sub tratament susținut, într-o săptămînă. În cazul utilizării căii intravenoase, **A. DE G.** este oprit, în general, după aproape 6 ore de la administrarea a 1,0—1,5 mg de colchicină diluată în 20 ml ser fiziologic (1 fiolă colchicină conține 0,5 mg/ml). Trebuie evitată calea paravenoasă, din cauza acțiunii iritante (necroze, flebite). Calea i.v. se utilizează în cazurile grave, rebele sau cu intoleranță digestivă. Pentru preîntîmpinarea **A. DE G.**, tratamentul se menține, în funcție de toleranța individuală, cu doze variind între 0,5—1,5 mg/zi, administrate circa 12 luni de la ultimul atac. Ele trebuiesc reduse în insuficiența renală, hepatică, sau în insuficiența cardiacă congestivă. În **A. DE G.**, utilizarea colchicinei are două dezavantaje: efecte secundare digestive destul de intense și o instalare lentă a acțiunii acesteia. Din aceste considerente, cu mai bune rezultate pot fi folosite fenilbutazona, indometacinul și naproxenul. După unii autori, ele ar putea fi utilizate chiar înaintea colchicinei, din cauza perioadei mai scurte de intrare în acțiune. Totuși, sînt observații clinice care au arătat că, în unele cazuri ale întrebuințării fenilbutazonei, în mod paradoxal, **A. DE G.**, în loc să se amelioreze, se agravează. Explicația este dată de faptul că la începutul terapiei cu acest antiinflamator, o parte din acidul uric legat de albuminele plasmatice este eliberată și depusă

Scanned with OKEN Scanner

în articulații, ceea ce accentuează intensitatea atacului. Acest incident poate fi evitat prin administrarea concomitentă de colchicină. Fenilbutazona, în doze de 200 mg, de 3 ori pe zi, determină, de regulă, suprimarea rapidă a episodului acut. Poate fi administrată și sub forma de supozitoare 250 mg, de 3 ori pe zi sau pe cale intramusculară, în doze de 600 mg pe zi. Ea este lipsită de efectele toxice ale colchicinei, dar poate precipita în anumite condiții hemoragiile digestive superioare. Indometacinul este aproape la fel de eficace ca și fenilbutazona. Se utilizează în doze de 25 mg, de 4—8 ori pe zi, putînd interveni relativ frecvent efectele secundare cunoscute: cefalee, vertij, tulburări digestive etc. Naproxenul se folosește în doză unică de 750 mg, urmat apoi de 250 mg, de 3 ori pe zi. Are aceeași eficacitate ca fenilbutazona, dar toleranța digestivă este mai bună. Acțiunea fenilbutazonei, indometacinului și naproxenului nu este specifică pentru gută, ea datorîndu-se în general suprimării răspunsului inflamator. Dacă **A. DE G.** este foarte violent și rezistent la terapia precedentă, se dă ACTH intramuscular sau intravenos, în doze de 40—100 u/zi. După obținerea stimulării dorite, doza se reduce la 10—20 u.i., de 2—3 ori pe zi. Terapia prelungită cu ACTH este contraindicată în gută. Dacă bolnavii au intoleranță la ACTH, se pot introduce preparate cortizonice injectabile intraarticular (hidrocortizon, supercortizol etc.). Corticoterapia sistemică are efecte dăunătoare. Un aspect important al terapiei **A. DE G.** este oportunitatea folosirii de probenecid (uricozuric) sau alopurinol. În doze mici, acestea nu sînt eficace, iar în doze mari agravează simptomele (cresc eliberarea acidului uric legat de proteinele plasmatice și precipitarea acestuia în articulații). **Tratamentul medicamentos între atacuri** se face cu ajutorul medicației uricozurice (probenecid, sulfinpirazonă, benzbromarona), al celei inhibitoare a sintezei de acid uric (acidul orotic, alopurinol), cît și a celei uricolitice (uratoxidaza). Medicația uricozurică acționează prin scăderea retroresorbției tubulare de acid uric, ceea ce are drept consecință reducerea uricemiei și hiperuricuriei. Probenecidul (benemid, probenezid), administrat la bolnavii cu gută cronică, dublează cantitatea de urați eliminată prin urină și favorizează, cu timpul, reducerea dimensiunilor tofilor. Tratamentul se începe cu 250—500 mg pe zi, oral, doză care se crește la interval de 2—4 săptămîni, pînă la normalizarea uricemiei. Doza de întreținere necesară, obișnuit, este de 1,0—1,5 g/zi (fracționat, la mese). În primele luni de administrare, frecvența **A. DE G.** poate crește (probenecidul scade cantitatea de acid uric legat de albuminele plasmatice, favorizînd depunerea articulară). De aceea, în această perioadă se recomandă asocierea colchicinei, în doză de întreținere, sau a indometacinului. Probenecidul nu este indicat în hiperuricemiile datorate producerii în exces de acid uric (cu hiperuricurii de peste 700 mg/zi), cît și în hiperuricemiile secundare hemopatiilor. Există riscul favorizării constituirii litiazei urice. Sulfinpirazona (anturan, sulfinpyrazon) este un derivat de fenilbutazonă, cu acțiune antiinflamatorie slabă, dar uricozurică puternică. Acest din urmă efect este chiar mai puternic decît la probenecid. Medicamentu este eficace în cazurile în care excreția uratului este relativ redusă, iar aparatul renal nu este interesat. Tratamentul se începe cu doze mici, pentru a evita declanșarea **A. DE G.**

Scanned with OKEN Scanner

Inițial, se administrează 50 mg de două ori pe zi (la mese), apoi se crește la intervale de o lună, cu cîte 100 mg pînă la cel mult 400 mg pe zi. În acest timp se asociază o doză de întreținere de colchicină. Acțiunea uricozurică este anulată, ca și în cazul probenecidului, dacă se asociază și aspirina. Benzbromarona (benzbromarone, normurat) este un uricozuric puternic și de durată mare. Induce scăderea rapidă a uricemiei în medie cu 60%. Se administrează oral, în doză unică, cîte 40—80 mg/zi. În primele săptămîni de întrebuințare poate precipita atacul. Acidul tienilic (diflarex) este un diuretic care, utilizat la gutoșii hipertensivi fără afectare renală, în doze de 200 mg/zi, timp de 4—8 luni, duce la normalizarea concentrației serice de acid uric. Întrebuințarea sa fiind de natură mai recentă, nu s-a impus încă terapeutic, în mod categoric. Acidul orotic (oroturic) interferează cu sinteza de purine reducînd uricogeneza. Se administrează în doză de 3—5 g/zi, ceea ce produce o scădere a uricemiei cu 20—25% și a uraturiei cu 5—25%. Este întrebuințat destul de rar în prezent. Alopurinolul (milurit, urobenyl, zyloric) acționează ca inhibitor competitiv al xantinoxidazei. Nivelul uricemiei scade după 3—4 zile. Efectul este maxim după 2 săptămîni de tratament. La bolnavii gutoși, tratamentul cronic determină dispariția tofilor (deschiderea lor în spațiul articular declanșează **A. DE G.**) și evită dezvoltarea artritei cronice. De asemenea, reducînd eliminarea renală a acidului uric, împiedică formarea calculilor uratici și dezvoltarea nefropatiei. Este de preferat a fi utilizat la cei care elimină urinar, peste 700 mg urați/zi. Doza obișnuită este de 300 mg/zi, după masă. Tratamentul se începe cu 100 mg zilnic crescînd cu 100 mg săptămînal, pînă la doza dorită, astfel ca uricemia să fie menținută sub 5,5 mg%. Dozele pot fi ajustate, dacă se urmărește dizolvarea depozitelor tisulare de acid uric. Pentru acest lucru, uricemia trebuie să fie în jur de 4,5 mg%. Deoarece la începutul folosirii alopurinolului pot apărea accese de gută sau poate să se mărească frecvența acestora, se recomandă administrarea concomitentă de colchicină în doze mici (0,5 mg), timp de cîteva luni. La cei care nu o suportă, se dă indometacin 25 mg, de 2 ori pe zi. Tratamentul cu alopurinol nu trebuie început cu ocazia unui acces de gută. Uratoxidaza este o enzimă uricolitică, care scade foarte energic uricemia. Reducînd depozitele de urați, ea poate preveni precipitarea unor noi atacuri de gută. Dezavantajul său constă în faptul că trebuie utilizată pe cale intravenoasă. Doza obișnuită este de 1 000 u/zi.

Tabelul 1

Etiologia hiperuricemiei

Hiperuricemia primară: 1 — simplă 2 — asociată unor defecte proteice specifice: — boala von Gierke (guta juvenilă) — sindromul Lesch-Nyhan — tofogeneza asociată hiperuricemiei minime

Scanned with OKEN Scanner

continuare tabelul 1

Hiperuricemia secundară:
Boli hematologice:
— boala mieloproliferativă
— anemia hemolitică cronică
Terapia citotoxică
Insuficiența renală
Medicamente:
— diuretice
— salicilați
— antituberculoase
Consumul exagerat de alcool
Hipertensiunea arterială
Hiperlipidemiile
Inanița (în special în terapia obezității)
Cetoacidoza
Toxemia gravidică
Hiperalimentația purinică
Hiperparatiroidismul
Psoriazisul
Efortul muscular intens
Hipoxia
Metastazele osoase

Scanned with OKEN Scanner

C

COMĂ DIABETICĂ HIPEROSMOLARĂ (FĂRĂ CETOACIDOZĂ) (C.D.H.), una dintre complicațiile acute ale diabetului zaharat, caracterizată prin hiperglicemie severă, osmolaritate plasmatică mai mare de 340 mOsm/l și lipsa cetoacidozei, care apar pe un teren diabetic particular, la persoane în vîrstă de peste 60 de ani, cu diabet zaharat insulinoindependent, a cărui evoluție era „blîndă", de multe ori neglijată sau chiar necunoscută, pînă în momentul apariției **C.D.H.** CADRUL ETIOPATOGENIC ȘI LEZIONAL. Trăsătura dominantă și obligatorie a **C.D.H.** este reprezentată de hiperosmolaritatea plasmatică, responsabilă de apariția majorității manifestărilor clinicobiologice. Creșterea osmolarității este dată de hiperglicemie, hipernatremie și hiperazotemie. Valoarea sa poate fi calculată după următoarea formulă: osmolaritatea plasmatică (mOsm/l) = $= (Na^+ + 10) \cdot 2 +$ glicemia $\cdot 5{,}5 + \frac{\text{uree}}{6}$, în care Na^+ reprezintă natremia în mEq/l, glicemia este exprimată în g/l, iar ureea sangvină în mg/100 ml. Întrucît ureea este ușor difuzibilă prin membranele biologice, ea nu participă efectiv la crearea gradientelor de osmolaritate între diferite sectoare, motiv pentru care, în practica clinică, se determină osmolaritatea eficientă, realizată de hiperglicemie și hipernatremie. În funcție de gradul de participare al acestora se întîlnesc hiperosmolarități predominant hipernatremice sau hiperglicemice. Această diferențiere are importanță practică, întrucît constituie unul dintre criteriile folosite în orientarea terapeutică (alegerea soluțiilor de rehidratare). În **C.D.H.**, hiperosmolaritatea plasmatică este dată în primul rînd de creșterea glicemiei (fiecare gram de glucoză la litru crescut peste valorile normale mărește osmolaritatea cu 5,5 mOsm/l). În al doilea rînd, intervine hipernatremia. Condițiile în care aceste constante biologice intervin în apariția **C.D.H.** sînt prezentate în tab. 1 (pag. 75). Pancreatita acută poate induce creșterea glicemiei prin scăderea masei de celule insulinosecretorii, cît și prin eliberarea excesivă a hormonilor de stress (catecolaminele și glucocorticoizii). Aceștia reduc utilizarea periferică a glucozei și cresc neoglucogeneza și glicogenoliza hepatică. Întreruperea terapiei cu hipoglicemiante orale se asociază, de regulă, cu abateri importante de la dieta hipoglucidică a diabeticilor. Se produce, în mod progresiv, creșterea valorilor glicemice. Întrebuințarea medicamentelor cu acțiune deprimantă asupra secreției de insulină trebuie făcută doar (de necesitate și cu multă prudență, întrucît acestea pot agrava, la diabetici, creșterea glicemică. Ficatul, în condiții de hipercorticism endogen sau exogen (tratament cortizonic în boli sistemice, reumatice etc.), își accelerează producția de glucoză de proveniență proteică sau lipidică (neoglucogeneză) și mărește eliberarea în cir-

Scanned with OKEN Scanner

culaţie a glucozei depozitate (glicogenoliză). Dacă aceste modificări survin la un diabetic, apare riscul instalării **C.D.H.** Hipotermia scade utilizarea periferică a glucozei. Ea se întîlneşte cel mai frecvent la persoanele supuse unor intervenţii chirurgicale majore, la care se urmăreşte micşorarea metabolismului bazal prin hipotermie. Refrigerarea reduce, totodată, insulinosecreţia şi măreşte eliberarea de catecolamine şi glucagon (cresc gluconeogeneza). Aportul crescut de glucide nu induce o hiperglicemie marcată decît dacă secreţia de insulină este insuficientă. Pe de altă parte, se produce, în timp, epuizarea rezervelor insulinice prin suprasolicitarea funcţională a pancreasului endocrin. Dacă la un subiect sănătos, perfuzia, de soluţii glucozate hipertone, timp de 7 zile, induce o creştere marcată a insulinemiei, la diabeticii insulinoindependenţi, după 4 zile se constată o prăbuşire a acesteia. Situaţii de acest gen se întîlnesc la diabeticii alimentaţi parenteral la care nu s-a făcut corecţia insulinică exactă a cantităţii de glucoză introdusă în organism. Dializa peritoneală sau hemodializa, care folosesc soluţii glucozate hipertone reprezintă, de asemenea, situaţii clinice în care se poate genera o importantă hiperglicemie, la bolnavii cu diabet zaharat. Indiferent de cauză, consecinţa creşterii marcate a glicemiei este apariţia poliuriei osmotice şi a hipovolemiei (în absenţa compensării pierderilor hidrice). Drept rezultat se instalează insuficienţa renală funcţională, care împiedică eliminarea suplimentară de glucoză, fapt ce accentuează brusc creşterea glicemică şi constituirea hiperosmolarităţii plasmatice. Ultima, la rîndul ei, favorizează instalarea insulinorezistenţei şi inhibiţia secreţiei de insulină, care, şi ele, măresc hiperglicemia. **C.D.H.** se constituie în timp printr-un fenomen de autoîntreţinere. Hipernatremia, cel de-al doilea factor implicat în apariţia **C.D.H.**, se întîlneşte în diverse situaţii clinice (v. tab. 1, pag. 75). Pierderea de apă pură prin procesul de perspiraţie cutanată poate fi importantă în anumite condiţii patologice. Faţă de 300—600 ml, cît se elimină în mod normal pe zi, la suprafaţa pielii, în stările febrile se ajunge ca volumul de apă să crească cu 300 ml pentru fiecare grad Celsius peste 37°. Pe cale pulmonară se pierd, în mod obişnuit, 200—400 ml/zi, la care se adaugă — în caz de hiperventilaţie — încă 150 ml/oră. Irosirea marcată a apei pe aceste căi, întrucît nu se însoţeşte de o eliminare concomitentă de sare, explică constituirea hipernatremiei. Pierderea de lichide hipotone reprezintă una dintre modalităţile frecvente prin care se poate constitui creşterea natremiei. În condiţii de efort fizic intens şi temperatură ridicată a mediului ambiant, se elimină, prin transpiraţie, aproape 10—12 litri pe zi. Osmolaritatea acestora este în jur de 130 mOsm/l, fiind de 2,3 ori mai mică decît a plasmei (310 m Osm/l). Prin arsuri, la suprafaţa pielii afectate poate ieşi un volum important de lichide hipotone. La diabeticii afectaţi de arsuri întinse intervin, în constituirea hiperosmolarităţii, mai mulţi factori: aportul caloric crescut în glucide, pierderea de lichide hipotone şi eliberarea în cantităţi mari a hormonilor de stress cu rol hiperglicemiant. Pierderile hidrice pe cale digestivă, prin vărsături, antrenează eliminarea de lichide cu osmolaritate în jur de 180 mOsm/l, iar prin diaree, lichide cu osmolaritate în jur de 200 mOsm/l. Pentru a produce hipernatremie este necesar ca diareea să fie suficient de intensă şi să dureze 48 de ore, fără o compensare hidroelectrolitică corespunzătoare. Astfel de situaţii se întîlnesc mai frecvent în enterocolita acută, dizenterie etc. Eliminările saline prin vărsături sînt din ce în ce mai mari,

Scanned with OKEN Scanner

pe măsură ce sînt antrenate etaje inferioare ale tractului digestiv. Diureza osmotică reprezintă o altă modalitate prin care se pierde apă, în exces faţă de sărurile minerale. Ea se întîlneşte frecvent în diabetul zaharat dezechilibrat metabolic. Scăderea aportului hidric se produce prin deprivarea de apă sau prin alterarea mecanismului setei. În condiţiile în care bolnavul nu poate solicita aportul de apă (stări comatoase) sau nu se poate deplasa pentru a şi-l asigura (diabetici imobilizaţi la pat etc.), prin persistenţa pierderilor obligatorii de apă pe cale cutanată, pulmonară, digestivă şi renală, se constituie hipernatremia. Alterarea mecanismului senzaţiei de sete se întîlneşte, de regulă, la persoanele în vîrstă, datorită tulburării funcţionalităţii centrului nervos al setei prin fenomene de ateroscleroză, traumatisme craniene etc. Indiferent de cauză, creşterea natremiei la diabetici accentuează hiperosmolaritatea plasmatică şi, prin aceasta, insulinorezistenţa şi inhibiţia secreţiei insulinice. La rîndul lor, acestea măresc hiperglicemia. Augmentarea valorilor natremiei se întîlneşte la 2/3 din **C.D.H.** În aprecierea nivelului său seric trebuie ţinut seama de faptul că hiperglicemia produce întotdeauna o reducere a natremiei cu 1 mEq/l, pentru fiecare creştere glicemică de 62 mg% peste normal. Acest lucru este util din punct de vedere terapeutic, pentru a putea alege soluţiile de rehidratare adecvate situaţiei. Dacă sodiul plasmatic măsurat arată valori normale sau numai uşor crescute, iar sodiul corectat indică valori semnificativ ridicate, fără a se ţine seamă de acesta din urmă, se poate întîmpla ca administrarea de soluţii izotone să realizeze o creştere importantă a osmolarităţii plasmatice, cu consecinţe neurologice uneori ireversibile (accidente vasculare cerebrale, convulsii etc.). Deşi, de cele mai multe ori, natremia este ridicată, în **C.D.H.** se produce pierderea sodiului din organism, apreciată după unii autori ca atingînd 10 mEq/kg-corp.

Mecanismele altor tulburări metabolice şi hidroelectrolitice. *Echilibrul acidobazic* este destul de frecvent afectat, indicînd apariţia acidozei metabolice. Aceasta nu se constituie prin prezenţa cetoacizilor. Răspunzătoare de reducerea rezervei alcaline sînt retenţia de sulfaţi şi fosfaţi (prin insuficienţă renală funcţională), creşterea lactacidemiei (prin convulsii sau anoxie tisulară secundară colapsului) şi eliberarea celulară de radicali acizi datorită fenomenelor de deshidratare induse de hiperosmolaritatea plasmatică. Trebuie avut în vedere că o rezervă alcalină normală nu exclude totdeauna o tendinţă spre acidoză echilibrul acidobazic putînd interfera cu unii agenţi care să-l deplaseze spre alcalinitate (hipopotasemie, hiperventilaţie). În **C.D.H.**, cînd se modifică rezerva alcalină, aceasta scade sub 20 mEq/l, dar niciodată nu poate fi mai mică de 10 mEq/l, aşa după cum se întîlneşte în acidocetoză severă. În **C.D.H.**, cetoacidoza lipseşte. Sînt totuşi cazuri cînd prezenţa cetoacizilor poate fi pusă în evidenţă (apar cantităţi uşor sau moderat crescute). Aceste situaţii nu împiedică diagnosticul de **C.D.H.** cînd celelalte elemente clinice şi biologice îl susţin. Blocarea formării în exces a corpilor cetonici în **C.D.H.** se datorează inhibării lipolizei periferice şi transformării acizilor graşi liberi în corpi cetonici, urmare a menţinerii unei cantităţi suficiente de insulină circulantă pentru a inhiba lipoliza în ţesutul adipos, dar neadecvată pentru a împiedica creşterea glicemică. Aproape niciodată, **C.D.H.** nu survine la bolnavii cu antecedente de acidocetoze severe. Majoritatea cazurilor apar la subiecţii cu forme uşoare de diabet zaharat, ce pot fi echilibrate doar cu medicaţie orală sau numai

Scanned with OKEN Scanner

prin dietă. În afara menținerii unei insulinemii eficiente în a reduce cetogeneza, se pare că și hiperglicemia importantă intervine într-o oarecare măsură în scăderea producției de corpi cetonici. Aceasta s-ar datora unui gradient mare între glucoza extracelulară și cea intracelulară, suplinind parțial deficitul de insulină. Disponibilitatea intracelulară de glucoză, chiar în concentrații mai mici, ar fi capabilă de a reduce lipoliza și a metaboliza complet, pînă la dioxid de carbon și apă, o parte din corpii cetonici. *Pierderea de potasiu* este constant întîlnită. Se apreciază că, în **C.D.H.** severe, nivelul depleției potasice se poate ridica la 9 mEq/kg-corp. Ea se datorează poliuriei osmotice și hiperaldosteronismului secundar deshidratării. Reducerea stocurilor de K^+ se face pe seama sectorului celular. Nu se constată o proporționalitate între kaliemie și nivelul capitalului potasic al organismului. Totuși, valoarea inițial scăzută a potasemiei denotă o pierdere masivă de K^+. În aceste condiții, pe măsură ce se instituie rehidratarea și terapia insulinică, kaliemia se poate reduce în mod dramatic, fapt datorat refacerii volemiei, dispariției hiperaldosteronismului și pătrunderii intracelulare a K^+. Sînt numeroase situațiile clinice cînd, pentru a ridica nivelul kaliemiei cu 1 mEq/l este necesar a se administra aproape 10 g KCl. *Azotemia* este constant ridicată. Valorile atinse sînt moderate. Ureea sangvină nu depășește, de regulă, 160 mg%, în absența leziunilor renale asociate. Creșterea ei se datorează insuficienței renale funcționale constituită prin reducerea volemiei (secundară deshidratării), hemoconcentrației și hipercatabolismului proteic (prin neoglucogeneză). Hiperazotemia are un caracter tranzitor, scăzînd rapid în urma rehidratării corecte a organismului. **Patogenia manifestărilor și complicațiilor C.D.H.** *Manifestările nervoase* apar datorită hiperosmolarității plasmatice, hipervîscozității sangvine și scăderii debitului circulator cerebral. În condițiile constituirii hipertoniei extracelulare, apa din sectorul celular este atrasă în interstițiu. Singurul organ care are capacitatea de a-și păstra capitalul hidric este creierul. În fața tendinței de reducere a volumului lichidian citoplasmatic, celulele nervoase reacționează în timp prin elaborarea de osmoli idiogeni (în parte de natură proteică), care echilibrează gradientul osmolar transcelular. Se pare că modificările induse de creșterea glicemică sînt mai ușor suportate decît cele provocate de hipernatremie. Dacă hipertonicitatea se dezvoltă foarte rapid, celulele nervoase nu mai au timpul necesar producerii de osmoli idiogeni și se instalează deshidratarea cerebrală. Prin colabarea masei nervoase sînt tracționate vasele sangvine meningeale, ancorate ferm de calota craniană, ceea ce poate declanșa ruptura acestora și constituirea hemoragiilor cerebrale fatale. Pe de altă parte, prezența mecanismului adaptativ poate genera, în perioada rehidratării terapeutice, edem cerebral, dacă ritmul de administrare al lichidelor este prea rapid. Acest lucru apare întrucît degradarea osmolilor idiogeni se face lent, ceea ce menține o hiperosomolaritate intracelulară, în condițiile scăderii tonicității plasmatice. Drept urmare, apa este atrasă în sectorul cerebral. Hipervîscozitatea sangvină, consecința hipernatremiei, hiperazotemiei și creșterii hematocritului, favorizează apariția tulburărilor circulatorii cerebrale și a trombogenezei. Tulburările ischemice au un caracter difuz. Reducerea debitului sangvin cerebral este consecința scăderii marcate a volemiei. *Manifestările cardiovasculare* sînt consecințe ale reducerii volu-

Scanned with OKEN Scanner

mului circulator și ale modificărilor electroliților plasmatici. Hipotensiunea arterială se instalează de-abia în stadiile avansate ale **C.D.H.** Volumul circulator este menținut eficient mult timp prin atracția apei în sectorul vascular, datorită hiperosmolarității plasmatice. Reducerea kaliemiei explică apariția tulburărilor de ritm cardiac grave și a stopului cardiac. Trombozele vasculare difuze se produc prin favorizarea fenomenului de hiperagregare plachetară, urmare a creșterii vîscozității sangvine. Coagularea intravasculară diseminată se instituie datorită creării unei coagulopatii de consum. Utilizarea crescută a factorilor de coagulare și a celor plachetari se realizează pentru constituirea microtrombozelor apărute pe fondul hipervîscozității sangvine. *Complicațiile renale* au la origine reducerea marcată a volemiei și a fluxului sangvin renal. În aceste condiții se poate constitui o tubulopatie acută anurică. *Alterarea secrețiilor glandelor exocrine* se produce prin deshidratarea masivă și hipervîscozitatea secundară a acestora. Drept urmare, apare obstrucția canaliculară și reducerea volumului excretat. Uneori se poate adăuga o suprainfecție, care scade și mai mult cantitatea de secreție exocrină. DIAGNOSTIC CLINIC. Debutul este insidios, progresiv, durînd cîteva zile sau săptămîni. Inițial se remarcă doar creșterea diurezei (neînsoțită întotdeauna de creșterea proporțională a setei), adinamie și scădere ponderală. Ulterior, apar semnele din perioada de stare a **C.D.H. Simptomele și semnele deshidratării** reflectă deshidratarea globală a organismului. Se remarcă uscăciunea limbii și a feței linguale a obrajilor, dispariția transpirației axilare, hipotonia globilor oculari, persistența pliului cutanat, uscăciunea mucoasei bucofaringolaringiene (vorbirea și deglutiția devin dificile), reducerea desenului venos cutanat și a valorilor presiunii arteriale. **Simptome și semne neurologice.** Bolnavii prezintă tulburări ale stării de conștiență mergînd de la obnubilare pînă la coma profundă. Cel mai frecvent se constată alternarea perioadelor de obnubilare cu cele de agitație extremă. Instalarea comei profunde, deși mai rară, are un prognostic grav. De multe ori se observă prezența semnelor neurologice în focar: deficit motor sau senzitiv, nistagmus, mioclonii localizate, hemianopsie, asimetria reflexelor, semnul lui Babinski pozitiv. Crizele convulsive sînt frecvente, adesea localizate, uneori generalizate. Acestea din urmă agravează prognosticul vital al bolnavului. Cedarea lor la terapia anti-convulsivantă este greoaie, singurul remediu eficient dovedindu-se doar normalizarea osmolarității plasmatice. Cîteodată apar tremurături musculare cu aspect de „flapping tremor". **Simptome și semne digestive.** Sînt destul de des întîlnite senzația de greață, vărsăturile și durerile abdominale. Vărsăturile au cîteodată aspect de zaț de cafea. Staza gastrică și ileusul paralitic sînt prezente în 50% din cazuri, explicînd senzația de plenitudine și de disconfort abdominal. La aceasta mai contribuie și distensia capsulei hepatice. Uneori, există dureri epigastrice și în hipocondrul stîng, cu caracter în „bară", semnificînd interesarea pancreatică, care pot apărea prin obstrucția cu secreții vîscoase a canalului lui Wirsung și împiedicarea eliminării produșilor de secreție exocrini. **Simptome și semne cardiovasculare.** Tensiunea arterială are tendința să scadă. Cînd deficitul hidric este mai mare de 10% din greutatea corporală apare colapsul vascular. Pulsul periferic este greu decelabil. Bolnavii sînt tahicardici și pot acuza palpitați

Scanned with OKEN Scanner

și dureri precordiale. Semnele de insuficiență cardiacă congestivă anterioare instalării **C.D.H.** se remit parțial, reapărînd o dată cu instituirea rehidratării. **Modificările temperaturii cutanate.** Cea mai mare parte a bolnavilor prezintă hipotermie, chiar și în condițiile asocierii infecțiilor bacteriene. Reducerea temperaturii corpului favorizează apariția fibrilației atriale, a bradicardiei, pierderea conștienței, scăderea reflexelor osteotendinoase și a tensiunii arteriale. Ea induce, de asemenea, insulinorezistența, scăderea gradului de disociere a oxihemoglobinei (agravează acidoza metabolică) și a fluxului plasmatic renal. Creșterea termică semnifică fie prezența unui focar infecțios redutabil, fie dereglarea centrilor vegetativi hipotalamici. **Simptome și semne respiratorii.** Respirația nu prezintă caracterul polipneic întîlnit în acidocetoza diabetică severă. Halena nu miroase a acetonă. Ventilația este superficială, apărînd intensificări ale ritmului în perioadele de agitație. Decelarea, la examenul fizic și chiar radiologic, a semnelor de constituire ale unei pneumonii este anevoioasă. Acestea devin evidente după hidratarea bolnavului. DIAGNOSTIC PARACLINIC ȘI DE LABORATOR. *Electrocardiograma* evidențiază tulburări de ritm ale inimii (fibrilație atrială, aritmie extrasistolică supraventriculară, tahicardie ventriculară, bradicardie), modificări ischemice sau lezionale (secundare obstrucției coronariene) și variații ale kaliemiei. *Glicemia* este ridicată, atingînd valori medii de peste 600 mg%. *Natremia* este de obicei mărită putînd atinge niveluri de 180 mEq/l sau chiar mai mult. Alteori, sodiul plasmatic este normal sau chiar scăzut. Interpretarea valorilor natremiei trebuie făcută ținînd seama că hiperglicemia produce scăderea artificială a natremiei. Capitalul sodic al organismului este mult mai fidel oglindit în eliminările urinare de natriu. *Kaliemia* poate fi normală, scăzută sau crescută. Capitalul de potasiu al organismului este constant redus. Deficitul potasic devine evident în cursul tratamentului. *Azotemia* indică valori crescute pentru uree, reversibile după refacerea volemiei. *Hemoleucograma* evidențiază creșterea hematocritului și hiperleucocitoză (în absența infecțiilor). *Osmolaritatea* plasmatică, măsurată prin osmometrie sau crioscopic, este ridicată. Valoarea sa poate fi apreciată cu aproximație prin utilizarea formulei de calcul (v. cadrul etiopatogenic). *Rezerva alcalină* este adesea ușor sau moderat scăzută, fără a coborî însă sub 10 mEq/l. *Natriuria* este redusă uneori sub 10 mEq/l, cu toate că natremia poate depăși 180 mEq/l. Acest lucru indică un deficit important de sodiu. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. **C.D.H.** trebuie diferențiată de coma diabetică cetoacidozică (cetonurie marcată cu scăderea rezervei alcaline sub 10 mEq/l, hipotonie musculară, respirație Küssmaul), coma hipoglicemică (glicemia scăzută, deshidratarea absentă, semnul Babinski pozitiv bilateral), acidoza lactică diabetică (hiperlactacidemie, glicemia moderat crescută, iar natremia fără modificări semnificative, colaps precoce și sever), come neurologice (glicemia normală sau ușor crescută, absența antecedentelor de diabet și a semnelor de deshidratare intensă). EVOLUȚIE, PROGNOSTIC, COMPLICAȚII. **C.D.H.** reprezintă una dintre cele mai grave tulburări metabolice. Chiar și sub tratament, evoluția sa este nefavorabilă în aproape 30% din cazuri, datorită multiplelor modificări biologice pe care le implică **C.D.H.**, cît și terenului particular pe care acestea se instalează. Mortalitatea este ridicată și pentru că afecțiunile acute implicate în declan-

Scanned with OKEN Scanner

şarea **C.D.H.** sînt redutabile: pancreatită acută, infarct de miocard, accidente vasculare cerebrale etc. Cînd diagnosticul este corect şi precoce, moartea se poate datora şi unui tratament neadecvat, mai ales în ceea ce priveşte utilizarea soluţiilor de rehidratare. Complicaţiile **C.D.H.** sînt reprezentate de colapsul vascular (iniţial sau postterapeutic, prin scăderea rapidă a glicemiei, fără aport hidric paralel suficient), tubulopatia acută anurică, aritmiile cardiace grave, trombozele vasculare (cerebrale, mezenterice, arterele extremităţilor etc.), coagularea intravasculară diseminată, hemoragiile şi edemul cerebral (ultimul prin scăderea prea energică a osmolarităţii plasmatice), sindromul extrapiramidal şi pseudobulbar, deteriorarea capacităţii intelectuale, atelectazia pulmonară prin obstrucţia bronşică cu secreţii vîscoase, parotidita acută supurată, infecţii sistemice severe, pancreatita acută (prin obstrucţia vîscoasă a canalului Wirsung). TRATAMENT. **Repausul la pat** se impune de la sine. Durata sa este variabilă, în funcţie de reechilibrarea hidroosmolară a bolnavului şi de gravitatea cauzei declanşante. Cînd aceasta din urmă nu prezintă decît un grad scăzut de severitate, după restabilirea parametrilor clinicobiologici, fiziologici, mobilizarea poate fi efectuată. Nu se recomandă a se practica activităţi fizice solicitante pentru organism, decît după o perioadă mai îndelungată de timp. **Regimul dietetic.** Valoarea sa are importanţă de-abia în perioada de convalescenţă, întrucît toleranţa digestivă a bolnavilor cu **C.D.H.** nu permite, de cele mai multe ori, nici măcar aportul hidric. În convalescenţă se urmăreşte îndeosebi refacerea capitalului potasic. În acest scop se recomandă consumul de legume şi fructe (mere, portocale, roşii, cartofi etc., în limitele aportului glucidic permis) şi a proteinelor animale **Tratament patogenic.** Se urmăreşte scăderea hiperosmolarităţii plasmatice şi corecţia hipovolemiei. Totodată se reechilibrează bolnavul din punct de vedere electrolitic. Reducerea osmolarităţii plasmatice se realizează prin scăderea hipernatremiei şi a hiperglicemiei. În primul caz se administrează soluţii hipotone şi se restabileşte volemia (creşte natriureza), iar în al doilea caz se administrează insulină cu acţiune rapidă (insulină cristalină). Refacerea volemică implică folosirea soluţiilor de rehidratare. Reechilibrarea hidroelectrolitică şi hemodinamică se face supraveghind starea de conştienţă, pulsul, tensiunea arterială şi diureza. Din două în două ore se recoltează glicemia şi ionograma sangvină. După recoltarea primelor analize şi punerea diagnosticului se stabileşte cantitatea de lichide ce urmează a **fi** administrată şi calea de introducere în organism. Deficitul hidric este greu de stabilit cu exactitate. Valoarea sa variază între 6 şi 16 litri. Estimativ se poate aprecia gradul de deshidratare în funcţie de hiperosmolaritatea plasmatică (tab. 2, pag. 76). Se admite de unii autori că pierderea de apă este de 250—300 ml cu fiecare procent de creştere a osmolarităţii. Dacă toleranţa digestivă o permite, acest volum lichidian este administrat sub formă de apă simplă, pe cale orală. Se preferă această cale, întrucît, reglînd osmolaritatea lichidelor absorbite, ficatul împiedică variaţiile bruşte ale osmolarităţii plasmatice. De cele mai multe ori ea nu poate fi utilizată, întrucît bolnavii sînt comatoşi sau prezintă greţuri şi vărsături pe fondul unei atonii gastrice. În aceste condiţii se recurge la hidratarea parenterală. Se folosesc următoarele soluţii: soluţie salină hipotonă conţinînd NaCl 4,5 g/l (ser fiziologic îndoit cu apă disti-

Scanned with OKEN Scanner

lată) cu o osmolaritate de 155 m Osm/l; soluție glucozată hipotonă 2,5% (ser glucozat îndoit cu apă distilată), cu o osmolaritate de 139m Osm/l; soluția de glucoză 5% cu o osmolaritate de 278 mOsm/l. Avantajul soluțiilor glucozate este acela că, prin metabolizarea glucozei, în lichidele organismului rămîne apă pură. Calea de administrare este, de regulă, cea intravenoasă. Cînd patul venos superficial este precar, se recurge la denudarea și cateterizarea unei vene de calibru mare. Inițial, și cît timp glicemia se menține peste 300 mg%, se perfuzează soluție salină hipotonă. Aceasta ajută și la refacerea deficitului de sodiu. Ritmul de perfuzie trebuie să fie suficient de crescut pentru a acoperi cît mai rapid deficitul hidric; dar, totodată, suficient de prudent — mai ales la persoanele vîrstnice. Dacă în primele 2 ore cantitatea de lichide introdusă i.v. este de 2—3 l, în următoarele ore ritmul de perfuzie este mai lent, în jur de 1 litru la 2 ore. Cînd glicemia a scăzut sub 300 mg se introduc soluțiile glucozate hipotone sau hipertone, în funcție de osmolaritatea plasmatică. La acestea se face corecția cu insulină (1 unitate insulină la 2 g glucoză). În general, nu este bine a se scădea osmolaritatea plasmatică cu o viteză mai mare de 20 mOsm/l/oră. În caz contrar, se poate instala edemul cerebral sau colapsul vascular. În cazul în care, în timpul perfuziilor de soluții hipotone, se înregistrează o scădere tensională, anunțînd instalarea colapsului, se introduc soluții saline izotone. Cînd presiunea arterială sistolică tinde să scadă sub 80 mm Hg se perfuzează soluții macromoleculare (dextran), plasmă sau sînge total. Hemisuccinatul de hidrocortizon se asociază în doze variabile, cuprinse între 200—1 000mg/zi. În paralel cu rehidratarea organismului, se administrează insulină cristalină în vederea reducerii valorilor glicemice și normalizării osmolarității plasmatice. Stabilirea dozelor necesare este destul de dificilă,datorită sensibilității variabile la insulină. Au fost cazuri foarte rare cînd glicemia a revenit la normal fără administrare de insulină, pe cînd în altele glicemia nu a putut fi sensibil influențată chiar cu doze mari de insulină. În situațiile care nu au necesitat insulină ori s-au dat doar doze foarte mici, este posibil ca prin rehidratarea organismului să se obțină ameliorarea irigării sangvine a pancreasului, redresarea răspunsului tisular la insulină și reducerea osmolarității plasmatice. Acestea duc la îmbunătățirea secreției de insulină și la scăderea insulinorezistenței. Pentru hiperglicemiile greu reductibile intervin factori care țin de cauza declanșantă (ex., pancreatita acută etc.) și de terenul pe care aceasta acționează. Clasic, se introduc în jur de 40 U i.v. și 40 U s.c. Ulterior se adaugă insulină i.v., din 2 în 2 ore, iar insulină s.c., din 6 în 6 ore. Stabilirea dozelor se face în funcție de valoarea glicemiei. Trebuie evitată scăderea sa bruscă, din cauza riscului edemului cerebral și a colapsului vascular. O atenție deosebită trebuie acordată aportului de sodiu și potasiu. Utilizarea soluțiilor saline hipotone, pe lîngă reducerea osmolarității plasmatice, refac parțial capitalul sodic al organismului. Riscul creșterii natremiei este compensat, în parte, prin ameliorarea gradului de perfuzie renală și a natriurezei. Aceasta din urmă reprezintă un indicator util în urmărirea evoluției biologice. De asemenea, deficitul de potasiu trebuie acoperit prin adăugarea serului salin sau glucozat normo-sau hipoton, a KCl. Suplimentul de potasiu poate fi introdus i.v. chiar din prima oră de tratament, dacă kaliemia nu este ridicată. Se introduce 1 g KCl (5 ml din soluția 20%) la 250 ser perfuzabil. În general,

Scanned with OKEN Scanner

administrarea a 1 g KCl la 2 ore pare să acopere deficitul de kaliu existent. În cazul în care potasiul plasmatic tinde să scadă vertiginos (pătrunde în celule o dată cu glucoza), se creşte ritmul pînă la 2 g pe oră. Controlul ionogramei din 2 în 2 ore ghidează conduita terapeutică. **Alte măsuri terapeutice.** *Combaterea acidozei* nu impune măsuri terapeutice deosebite. De cele mai multe ori, rehidratarea corectă şi terapia insulinică redresează echilibrul acidobazic al organismului. Introducerea de bicarbonat de sodiu devine periculoasă prin aportul crescut de sodiu, motiv pentru care este contraindicată. *Oxigenoterapia* pe sonda endonazală este utilă mai ales în cazurile care evoluează cu stare de colaps. Ea se administrează la un ritm de 6 l/min. *Antibioterapia* se administrează în mod sistematic la bolnavii cu **C.D.H.** Acest lucru se datorează faptului că **C.D.H.** evoluează la persoane cu o capacitate de apărare antiinfecţioasă, redusă. Creşterea glicemiei peste 250 mg% se însoţeşte de reducerea capacităţii de fagocitoză a leucocitelor. Antibioterapia devine o necesitate cînd bolnavii sînt supuşi unor manevre cu risc infecţios (denudare venoasă, sondaj vezical etc.) sau cînd cauza declanşării **C.D.H.** a fost o infecţie. Se preferă antibioticele cu spectru larg. *Prevenirea trombogenezei* prin administrarea de heparină este luată în discuţie de mulţi autori. Instituirea sa trebuie bine apreciată, în funcţie de vîrsta pacientului şi de contextul polivisceral al acestuia. *Dezobstrucţia bronşică* trebuie realizată din primele ore de tratament. Uneori rehidratarea corectă, tapotarea periodică a toracelui şi aspiraţia faringiană permit degajarea căilor respiratorii. Cînd există semne clinice sau radiologice de atelectazie se impune instituirea rapidă a bronhoaspiraţiei. *Dializa extrarenală* reprezintă o măsură terapeutică de excepţie, la care se poate recurge cînd hipernatremia este prea severă şi reducerea osmolarităţii rebelă la tratament.

Tabelul 1

Etiopatogenia comei diabetice hiperosmolare (fără cetoacidoză)

I. Factori care produc hiperglicemie
- Scăderea secreţiei de insulină
  1 — pancreatita acută
  2 — întreruperea hipoglicemiantelor orale
  3 — substanţe medicamentoase:
    — diazoxid
    — difenilhidantoina
    — tiazidele
    — imunosupresivele
    — propanololul
    — clorpromazina
- Creşterea eliberării hepatice de glucoză
- Scăderea consumului periferic de glucoză:
  1 — hipotermie
  2 — hipoxie acută
- Aport exogen crescut de glucide

Scanned with OKEN Scanner

continuare tabelul 1

II. Factori care produc hipernatremie
Pierdere de apă pură:
1 — polipnee
2 — perspiraţie cutanată crescută
Pierdere de lichide hipotone:
1 — arsuri întinse
2 — transpiraţii excesive
3 — diaree
4 — vomismente
5 — aspiraţie gastrică sau intestinală
6 — fistule digestive
7 — diureză osmotică
Scăderea aportului hidric:
1 — bolnavi astenici sau imobilizaţi
2 — stări comatoase
3 — alterarea mecanismului senzaţiei de sete

Tabelul 2

Aprecierea deshidratării în funcţie de hiperosmolaritatea plasmatică

Osmolaritatea plasmatică (mOsm/l)	Pierderi hidrice (l)
300—310	0
315—325	1,5—2,0
330—340	2,5—3,5
345—350	4—5
360	6⩾

Scanned with OKEN Scanner

G

GANGRENĂ DIABETICĂ (G.D.), complicație a diabetului zaharat, caracterizată prin apariția necrozei, consecutivă modificărilor de irigație sangvină și de troficitate nervoasă (cu predominanța unora sau altora), cărora li se suprapune uneori infecția, localizată cel mai frecvent la nivelul membrelor inferioare. Datorită factorului major implicat în declanșarea **G.D.**, aceasta se împarte în trei forme clinice: predominant ischemică; predominant neuropată și predominant infecțioasă. Se întîlnește la 5—20% din totalul diabeticilor, fiind cu atît mai frecventă cu cît etatea bolnavilor este mai înaintată. CADRUL ETIOPATOGENIC ȘI LEZIONAL. **G.D. predominant ischemică.** Este tipul de gangrenă cel mai des întîlnit la diabetici. În imensa majoritate a cazurilor se instalează la nivelul picioarelor. Ea reprezintă una dintre formele de manifestare ale macroangiopatiei diabetice. În constituția acesteia din urmă intervin perturbările declanșate de variațiile patologice ale glicemiei și insulinemiei. Excesul de glucoză sangvin, dacă are un caracter permanent, determină leziuni asupra pereților arteriali, arteriolari și capilari. În absența relativă sau absolută a insulinei, o parte din glucoză este metabolizată pe calea „poliol", ducînd la formarea unor cantități mari de sorbitol. În condiții fiziologice acest lucru se face doar în procent de 1%, putînd crește pînă la 10% în diabetul zaharat. Prezența sorbitolului în celule creează o hiperosmolaritate locală cu hiperhidratare consecutivă, degenerescență hidropică și moartea celulelor. Pe de altă parte, edemul intracelular favorizează depozitarea de lipide care inițiază procesele de aterogeneză. Acumularea în exces a glucozei în mediul extracelular favorizează, de asemenea, metabolizarea unei părți din glucoză pînă la acid glicuronic. Acesta stă la baza sintezei excesive de mucopolizaharide și glicoproteine, care alterează membrana bazală a vaselor mici sangvine și favorizează instalarea microangiopatiei diabetice. Pe această cale, afectarea *vasa vasorum* asigură o nutriție deficitară a jumătății externe a pereților arteriali, împiedicînd metabolizarea lipidelor acumulate în structura parietală. În plus, hiperglicemia determină glicozilarea lipoproteinelor și fibrinogenului pătrunse în intima vasculară, ceea ce le face mai greu metabolizabile de către factorii locali. Hiperinsulinismul creat prin administrarea unor doze prea mari de insulină, asociat sau nu unor reduceri ale aportului de glucide, produce lezarea endoteliului arterial, fapt ce permite o pătrundere mai ușoară a lipoproteinelor plasmatice cu rol aterogen, în peretele vascular. Hiperinsulinismul duce, de asemenea, la creșterea sintezei de trigliceride și colesterol (cu rol aterogen bine definit), cît și la lipogeneză, ceea ce favorizează apariția și accentuarea obezității (factor de risc pentru macroangiopa-

Scanned with OKEN Scanner

tie). Prin contrast, hipoinsulinismul, realizat prin injectarea unor doze insuficiente de insulină, determină mobilizarea lipidelor din depozite, creșterea trigliceridemiei și colesterolemiei. Acestea stimulează procesul de ateroscleroză nu numai prin pătrunderea unor cantități mai mari de lipide în peretele arterial, ci și prin mărirea adezivității și agregabilității plachetare, la care se asociază scăderea activității fibrinolitice a sîngelui. Creșterea coagulabilității sangvine favorizează constituirea de microtromboze care, încorporate în intima arterială, remaniază aterogen peretele vascular. În plus, hiperlipemia produce endoteliocontracție ce perturbă curgerea laminară a sîngelui, ușurînd aderarea trombocitară și, totodată, permite pătrunderea mai ușoară prin spațiile intercelulare — a lipidelor circulante. Toate aceste fenomene, cumulate în timp, duc la constituirea macroangiopatiei diabetice. În esență, ea nu diferă decît puțin de procesul de ateroscleroză întîlnit la nediabetici. Totuși, cîteva particularități există. Astfel, la diabetici, leziunile vasculare sînt de 10—20 de ori mai frecvente, debutează cu 10—15 ani mai devreme, interesează predominant părțile distale ale arterelor membrelor inferioare (la nediabetici sînt interesate îndeosebi arterele abdominale și părțile arteriale proximale ale membrelor inferioare) și au tendință mai rapidă la extindere. Îngustarea aterogenă a calibrului arterial peste un anumit nivel (> 75%) determină reducerea fluxului sangvin și a posibilităților de nutriție a țesuturilor periferice. Această micșorare a calibrului arterial se face prin intermediul plăcilor aterogene, proeminente în lumenul vascular, prin ulcerarea și tromboza consecutivă a acestora și prin hemoragia subintimală. Se favorizează astfel apariția **G.D.** predominant ischemică. Se pare că, în reducerea capacității de irigare a țesuturilor, intervine și afectarea sistemului microcirculator arteriolar și capilar. Acestea prezintă modificări evidente ce perturbă schimburile nutritive dintre sînge și lichidul interstițial. Astfel se constată îngroșarea membranei bazale capilare, hiperplazia pericitelor (dintre endoteliu și membrana bazală) și depunerea de hialin în peretele capilar, fenomene ce reduc pînă la obstrucție lumenul vascular. Organismul caută să suplinească hipoxia creată prin proliferarea de neocapilare. Desi numărul acestora este ridicat, diametrul vascular este diminuat, consecința fiind apariția de tulburări funcționale cu implicații corespunzătoare asupra oxigenării și nutriției tisulare. Fenomenul explică apariția hiperemiei în fazele incipiente ale gangrenei ischemice, la care contribuie și vasodilatația creată de afectarea sistemului nervos simpatic periferic prin neuropatia diabetică. Pe măsură ce gradul de ischemie avansează, procesele compensatorii locale ale țesutului afectat devin ineficiente și se instalează hipoxia severă, căreia i se adaugă acumularea produșilor de catabolism ce nu mai pot fi drenați eficient dintr-un teritoriu hipoirigat. Reducerea drastică a aportului de oxigen și drenarea ineficientă a produșilor toxici de metabolism duc la mortificarea țesutului interesat. Dacă intervenția terapeutică se face în timp util, fazei de mortificare îi urmează faza de eliminare naturală a țesuturilor necrozate și, ulterior, cea de regenerare. Prin proliferarea țesutului granulomatos se produce o vindecare cu cicatrice. **G.D. predominant neuropată.** Se instalează mai ales la nivelul membrelor inferioare. Ea se constituie ca urmare a proceselor degenerative ce afectează sistemul nervos periferic, apărute datorită dezechilibrului metabolic prelungit la care sînt supuși unii diabetici. Metabolizarea în exces a glucozei

Scanned with OKEN Scanner

pe calea „poliol", cu acumularea consecutivă de sorbitol, hiperhidratare celulară secundară și degenerescență hidropică, duc la alterarea fibrelor nervoase. Acestor fenomene li se adaugă scăderea concentrației neuronale de mioinozitol (reduce viteza de conducere a stimulilor nervoși) și a capacității de încorporare a lipidelor în teaca de mielină, modificări biochimice ce sînt însoțite de alterări structurale ale fibrelor neuronale: degenerescență axonală cu potențial regenerativ, demielinizare secundară segmentară, schwanopatie cu alterarea membranei bazale a celulei Schwann, acumularea de deșeuri mielinice în dreptul strangulațiilor Ranvier, creșterea cantității de colagen endoneural. Totodată, se constată scăderea capacității de nutriție a trunchiurilor nervoase prin afectarea microangiopatică a *vasei nervorum*. Urmarea acestor modificări o reprezintă alterarea morfofuncțională a sistemului nervos vegetativ și somatic. Într-o etapă inițială se observă supresia secreției sudorale la nivelul extremităților inferioare (prin neuropatia diabetică simpatică). Drept urmare, pielea își pierde parțial elasticitatea, devine uscată, răspunzînd mai greu solicitărilor mecanice la care este supusă. O primă consecință asupra integrității cutanate o constituie apariția fisurilor, care pot fi punctul de plecare al ulcerațiilor ulterioare. Dispariția sensibilității tactile și termoalgice urmează — de regulă —, în ordine cronologică, afectarea simpatică. Acest lucru explică faptul că unii diabetici cu neuropatie se prezintă cu arsuri la picioare, după ce și le-au introdus în apă fierbinte, sau și-au așezat tălpile pe soba fierbinte ori pe radiatorul electric încins. Chiar mersul pe nisipul fierbinte al plăjii, prin faptul că senzația de arsură sau de durere nu este percepută, duce la necroza zonelor expuse. Același lucru se poate întîmpla prin călcarea accidentală pe pietre colțuroase, nesesizarea frecării produse de încălțarea unei perechi de pantofi noi, strîmte, sau a microtraumatismelor de altă natură etc. Reducerea sau dispariția sensibilității proprioceptive (de la nivelul mușchilor, tendoanelor, oaselor, articulațiilor, aponevrozelor) duce la modificarea echilibrului existent între diferitele componente articulare. Drept urmare se instalează dezorganizarea raporturilor interosoase și modificarea tonusului ligamentelor. La unii bolnavi, la nivelul extremității inferioare, arcul plantar longitudinal se aplatizează, permițînd contactul mecanic, neelastic, al piciorului cu solul în timpul mersului. Apar puncte de presiune anormale, care produc compresiuni cutanate vicioase și favorizează instalarea de ulcere perforate. Scăderea efectului neurotrofic face ca în acele zone de maximă solicitare să se asocieze și o reducere a stratului de grăsime subcutanat, ceea ce micșorează în mod vizibil amortizarea șocurilor mecanice. Traumatismele sînt resimțite mai puternic, putînd determina, prin repetare, necroza zonelor afectate. Interesarea motorie a musculaturii membrelor inferioare și, îndeosebi, a labei piciorului, duce la atrofia progresivă a musculaturii interosoase, a flexorilor și extensorilor comuni ai degetelor, cu retracția acestora și dorsiflexia articulațiilor metatarsofalangiene. Se accentuează, pe această cale, dezorganizarea repartiției forțelor de presiune asupra piciorului și o supraîncărcare compresivă a pielii în dreptul articulațiilor metatarsiene. Într-un stadiu ulterior se poate instala artropatia diabetică, urmată de luxație sau chiar de fractură spontană. Evident că aceste fenomene nu fac decît să sporească riscul de lezare și mortificare a țesuturilor moi din zonele de impact. Cumularea factorilor amin-

Scanned with OKEN Scanner

tiți face ca, în timp, să se instaleze **G.D.** predominant neuropată. **G.D. predominant infecțioasă**. Este localizată, ca și forma ischemică sau neuropată, mai ales la nivelul membrelor inferioare. Ea se dezvoltă, de cele mai multe ori, în urma unei infecții pe o plagă banală, situație mai frecvent întîlnită la diabeticii dezechilibrați metabolic și cu o igienă precară. Infecția se dezvoltă mai ușor pe terenul cu insuficiență vasculară și modificări trofice datorate neuropatiei. Reducerea fluxului circulator sangvin într-un anumit teritoriu scade numărul de fagocite și de anticorpi disponibili pentru eradicarea eficientă a unei eventuale agresiuni bacteriene. De asemenea, prin scăderea oxigenului la nivelul țesuturilor este favorizată dezvoltarea organismelor anaerobe, al căror potențial de agresiune poate fi extrem de violent. Neuropatia diabetică favorizează dezvoltarea infecțiilor prin scăderea efectului neurotrofic asupra țesuturilor și prin reducerea sudorației locale. Se înlesnește, astfel, apariția fisurilor cutanate, pe unde populația bacteriană poate pătrunde în organism. O parte din microbii pătrunși în țesuturile moi au un puternic efect angiotoxic. Ei produc obstrucția arteriolară și capilară de vecinătate, ceea ce mărește gradul de hipoxie locală. Se creează astfel condiții prielnice pentru dezvoltarea germenilor anaerobi. O parte din aceștia (bacteroides), cît și unii stafilococi sînt capabili de a produce polimeri de polizaharide (glicocalix), care le cresc aderența la țesutul osos și îi fac extrem de rezistenți la acțiunea bactericidă a antibioticelor. Acest lucru se datorește faptului că glicocalixul înglobează microbii și-i apără de agresiunile externe. Se pare că tot glicocalixul intervine ca analiza bacteriologică a conținutului zonelor mortificate prin procesul infecțios să dea rezultate negative o lungă perioadă de timp.

G.D. predominant infecțioasă este determinată, îndeosebi, de germeni aerobi gram-pozitivi (ex., stafilococul auriu, streptococul) sau gram-negativi (ex., enterobacter, pseudomonas), cît și de germeni anaerobi gram-pozitivi (peptococi) sau gram-negativi (bacteroides). O parte însemnată din **G.D.** infecțioase cu caracter gazos nu sînt determinate, la diabetici, de *Clostridium perfringers*, decît într-o proporție foarte mică, cea mai mare parte a germenilor fiind alți anaerobi. În fața agresiunii microbiene, diabeticii au o capacitate de apărare redusă. Acest lucru se datorează scăderii capacității de fagocitoză a leucocitelor cu 50% (evidentă, cînd glicemia depășește 250 mg%), alterării răspunsului limfocitar (cînd diabetul este dezechilibrat, dar reversibil cînd echilibrul metabolic se restabilește), și reducerii diapedezei polimorfonuclearelor prin barajul creat de îngroșarea membranei bazale capilare. Migrarea leucocitară spre focarul infecțios este îngreuiată și de prezența cetoacidozei. De aceea, printre cei mai expuși agresiunii bacteriene sînt diabeticii cu acidocetoză. O dată declanșată, **G.D.** infecțioasă tinde să se autoîntrețină, întrucît ea agravează cetogeneza diabeticului (prin stimularea eliberării de catecolamine și glucocorticoizi), ceea ce scade diapedeza leucocitară și capacitatea acestora de a fagocita. Un alt factor care intervine în constituirea **G.D.** îl reprezintă sinteza defectuoasă a colagenului. Totodată, se produce glicozilarea neenzimatică a acestuia, care îl face mai greu remaniabil. Astfel cicatrizarea rănilor devine deficitară, permițînd menținerea germenilor microbieni în contact mai prelungit cu țesuturile subcutanate. **G.D.** infecțioasă poate fi rapid extensivă în suprafață și profunzime, descoperind planurile tendinoase subiacente și difuzînd mai ales în plantă. Ea are un carac-

Scanned with OKEN Scanner

ter intens inflamator, producînd o tumefacţie importantă a zonelor interesate, ceea ce i-a adus şi denumirea de gangrenă umedă. Interesarea ţesutului osos dă naştere la osteomielită. DIAGNOSTIC CLINIC. **G.D. predominant ischemică.** Debutează de obicei în părţile terminale ale degetelor, în jurul unghiilor, printr-o flictenă. Apare ulterior o escară neagră, care se poate extinde interesînd şi alte degete, cît şi extremitatea distală a piciorului. De obicei este limitată şi are un caracter uscat, de mumificare. Ea poate fi despărţită de restul segmentelor printr-un şanţ de eliminare. De la acest nivel, în cazul intervenţiei terapeutice eficiente şi în timp util, se începe procesul de regenerare tisulară care înlocuieşte, progresiv, zona mortificată. În vecinătatea acesteia se constată modificări de culoare ale pielii care capătă un caracter violaceu-cianotic. Desenul vascular venos este diminuat pînă la dispariţie. Simptomul subiectiv dominant este reprezentat, în marea majoritate a cazurilor, de durerea localizată la nivelul piciorului, o durere trenantă, uneori insuportabilă, existentă şi în repaus, provocată de excitarea filetelor nervoase prin produşii toxici proveniţi din mortificarea ţesuturilor. Dacă se asociază un grad moderat de neuropatie periferică, durerea poate fi nesemnificativă sau chiar absentă. Diabeticul poate, în aceste condiţii, să prezinte necroză fără a avea nici un simptom prealabil. La examenul clinic, prezenţa sau absenţa pulsaţiei arteriale este esenţială pentru precizarea diagnosticului. Dacă pulsul la pedioasă şi tibiala posterioară este absent, se consideră că pacientul are o insuficienţă circulatorie, gangrena fiind determinată, în primul rînd, prin deficitul marcat al irigaţiei sangvine. Uneori, chiar dacă pulsul palpat la arterele menţionate este acceptabil, se poate constitui **G.D.** ischemică datorită afectării distale a trunchiurilor arteriolare. Pentru evidenţierea unei eventuale afectări a arterelor care irigă degetele învecinate celui deja atins de procesul de mortificare, se face proba lui Hoffman. Se pune bolnavul să-şi menţină degetele în hiperextensie. În mod normal, zona palidă se limitează la treimea mijlocie a unghiilor. În tulburările de irigaţie, chiar şi uşoare, ea se extinde asupra unui teritoriu mult mai mare. Aprecierea timpului de umplere venoasă reprezintă un mijloc clinic util în estimarea gradului de obstrucţie arterială. În mod normal, după golirea patului venelor superficiale, la aşezarea membrelor inferioare la un unghi de 45° faţă de planul orizontal, umplerea venoasă se face în 5—7 secunde de la reaşezarea picioarelor în poziţie atîrnîndă la marginea patului. În cazul **G.D.** ischemice, timpul de umplere venoasă nu se realizează nici după un interval de 4—5 ori mai mare. Testul de postură (Ratschow) dă indicaţii asupra zonei hipoperfuzate, neafectată încă de procesul gangrenos. La ridicarea verticală a piciorului, din poziţia de decubit dorsal, bolnavul acuză imediat durere, iar în vecinătatea regiunii necrozate apare o zonă de paloare a cărei suprafaţă indică întinderea tulburărilor de irigaţie. Măsurarea temperaturii locale cu dosul mîinii poate sesiza trecerea de la zonele deja necrozate, dar slab irigate, spre cele cu circulaţie normală. De asemenea, aprecierea grosimii ţesutului celular subcutanat şi muscular, prin comparaţie, la cele două extremităţi inferioare, dă informaţii orientative asupra zonei de tranziţie dintre regiunile sănătoase şi cele afectate de gangrenă. Modificarea nesemnificativă a sensibilităţii tactile, dureroase, proprioceptive, cît şi a reflexelor rotuliene şi achiliene sînt criterii

Scanned with OKEN Scanner

în plus pentru susținerea caracterului predominant ischemic al gangrenei. **G.D. predominant neuropată.** Poate începe printr-o flictenă cu caracter steril, la nivelul unui deget, fără a fi cauzată de un factor declanșator evident. Flictena se poate sparge, lăsînd în urmă o ulcerație, care-și mărește cu timpul dimensiunile. În fazele inițiale, ulcerația are un aspect circular, mărginită de un șanț calos, pe fundul căruia se observă prezența unui țesut de granulație rozaceu (indică originea nevasculară a G.D.). În jurul zonei de necroză nu se constată modificările observate în G.D. ischemică: căderea părului, subțierea pielii, dispariția desenului venos, marmorația tegumentelor. Ulcerația are un caracter aton. Multiplicitatea, caracterul bilateral și simetria leziunilor sugerează originea lor neuropată. Piciorul este cald, chiar în absența unei suprainfecții. Ulcerul neuropat se poate extinde în profunzime pînă la sistemul osos, unde produce o liză parțială sau totală. Osteoliza poate fi mutilantă sau destructivă. Cea mutilantă se localizează la oasele lungi ale piciorului, predominant la jumătatea distală a metatarsienelor și falangelor proximale. Halucele, de regulă, nu este afectat. Prin liza extremităților distale ale metatarsienelor, eliminarea zonelor necrozate și persistența neafectată a halucelui, bontul restant capătă un aspect ascuțit. Forma destructivă a osteolizei se localizează la oasele scurte, îndeosebi la cuneiforme. Procesele degenerative determină scurtarea degetelor, iar articulațiile sînt luxate, anchilozate fibros sau osos. În mod paradoxal, deși leziunile sînt atît de pronunțate, bolnavii nu acuză nici un fel de durere. Examenul clinic evidențiază reducerea pînă la abolire a sensibilității tactile, termoalgice și proprioceptive, cît și a reflexelor osteotendinoase rotuliene și achiliene. Tulburările de recepționare a durerii diminuă progresiv, dinspre părțile distale ale labei piciorului spre gambă. Reducerea sensibilității proprioceptive, atrofia progresivă a musculaturii piciorului, deformarea acestuia și a degetelor, fac ca mersul să devină de multe ori ezitant, cu picioarele mult îndepărtate, crăcănate. **G.D. predominant infecțioasă.** Este o gangrenă umedă, care se poate dezvolta fie în urma unei infecții grefate pe o plagă banală la nivelul piciorului, fie prin suprainfectarea unei G.D. predominant ischemică sau neuropată, transformată ulterior într-una infecțioasă. G.D. predominant infecțioasă se întinde rapid în profunzime și în suprafață, descoperind planurile tendinoase subiacente, de-a lungul cărora se poate produce extensia necrozei. Sensibilitatea marcată la presiune este un indicator al difuziunii infecției pînă la nivelul respectiv, chiar dacă segmentul este aparent intact. Bolnavii prezintă, în absența unei neuropatii asociate, dureri marcate în regiunea plăgii și a zonelor învecinate. Din zona mortificată pot avea loc scurgeri de secreții purulente fetide. Dacă gangrena capătă un caracter gazos, în jurul plăgii se constată apariția de crepitații, cu tendința marcată de extensie din aproape în aproape. Tegumentele iau o culoare violacee și prezintă necroze extinse. Starea generală a bolnavului se alterează profund, ca urmare a toxemiei accentuate. În absența unei terapii eficiente de urgență, apare colapsul vascular sau/și insuficiența renală acută, care determină evoluția rapidă spre exitus. DIAGNOSTIC PARACLINIC ȘI DE LABORATOR. **Oscilometria.** Permite numai explorarea stării arterelor principale. Se determină oscilațiile în treimea inferioară a coapsei (N = = 6 cm), în 1/3 superioară a gambei (N = 4 cm) și în 1/3 inferioară a

gambei (N = 2 cm). Sînt mai semnificative deosebirile evidente între segmentele simetrice şi mai puţin semnificative valorile absolute. Amplitudinea oscilaţiilor poate fi redusă şi din cauza adipozităţii, edemelor, rigidităţii peretelui arterial etc. Starea circulaţiei trunchiurilor arteriolare nu poate fi determinată prin oscilometrie. De aceea, în cazul dezvoltării eficiente a circulaţiei colaterale, chiar în prezenţa unei oscilometrii defavorabile, troficitatea ţesuturilor este păstrată. Din păcate, în diabetul zaharat — după unii autori — chiar şi aceste colaterale sînt adesea afectate de procesul obstructiv endoarterial. **Sistemul Doppler.** Este o metodă neinvazivă, care, prin intermediul ultrasunetelor, permite investigarea circulaţiei sangvine la nivelul sistemului vascular. Se poate aprecia prezenţa stenozelor arteriale şi valoarea presiunii sangvine în cadrul diferitelor segmente ale vaselor. În cazul unei ischemii periferice importante, presiunea arterială, măsurată la nivelul gleznei, este cu 50% mai redusă decît cea brahială (normal ele sînt aproape egale). În practică se foloseşte indicele de presiune ce reprezintă raportul dintre tensiunea de la nivelul gleznei şi cea brahială. Valoarea sa normală este 1 sau, uneori, supraunitară. Indicele de presiune este subunitar în **G.D.** predominant ischemică. El este mai scăzut în cazul interesării, la mai multe niveluri, a trunchiului arterial, decît în cazul obstrucţiei singulare. **Pletismografia segmentară.** Măsoară şi înregistrează variaţiile instantanee ale fluxului arteriolar într-un anumit segment al extremităţilor. Informaţiile furnizate permit aprecieri asupra gradului de ocluzie arterială, dezvoltării circulaţiei colaterale şi gradului de perfuzie locală. **Angiografia.** Este o metodă invazivă, care permite aprecierea localizării şi extinderii obstrucţiei vasculare, starea pereţilor arteriali şi a circulaţiei colaterale. Se recomandă a fi efectuată numai în vederea unei intervenţii chirurgicale, fie pentru aprecierea nivelului la care trebuie făcută amputaţia (**G.D.** ischemică avansată), fie pentru repararea trunchiului arterial sau suplinirea circulaţiei acestuia (în **G.D.** ischemică incipientă). **Clearence-ul muscular cu ^{133}Xe.** Dă informaţii asupra răsunetului hemodinamic al obliterării arteriale şi permite aprecierea evoluţiei vindecării de după amputaţie. Este o metodă care arată că modificările vasculare ale diabeticilor nu interesează doar vasele mari, ci şi capilarele, demonstrînd astfel existenţa unei angiopatii generalizate. Prin intermediul acestei metode fluxul sangvin este calculat în ml/100 g ţesut/min. Toate amputaţiile efectuate la niveluri unde fluxul sangvin depăşeşte 2,6 ml/100 g ţesut/min, se vindecă. Pentru valori cuprinse între 2,0—2,6 ml/100 g ţesut/min, doar 50% din bolnavi se refac. Sub 2 ml/100 g ţesut/min, nici o amputaţie nu are rezultate. **Reografia periferică.** Explorează schimbările instantanee în vascularizaţia unui ţesut, prin modificarea rezistenţei electrice într-un segment. Cu cît fluxul sangvin este mai abundent, cu atît rezistenţa electrică este mai mică. Posibilitatea de a investiga, cu ajutorul reografiei, chiar teritorii distale, dă informaţii asupra alterării arterelor colaterale. Modificările obţinute sînt înregistrate grafic. **Examenul radiologic.** În **G.D.** predominant ischemică, radiografia piciorului arată, în general, o integritate a scheletului osos, la nivelul căruia nu se observă modificări litice. Uneori poate fi surprins traiectul radiologic al arterelor piciorului, determinat de depunerea de calciu în structurile parietale vasculare (mediocalcoza Mönckeberg). În **G.D.** predominant neuropată, exa-

Scanned with OKEN Scanner

menul radiografic al piciorului evidenţiază osteoporoză, osteoliză, îngustarea corticalei, fracturi spontane, scurtarea falangelor şi hiperostoză — mai des la nivelul epifizei distale a metatarsienelor. În stadiile iniţiale apar defecte osoase în vecinătatea articulaţiilor interfalangiene (mai frecvente la nivelul halucelui) şi metatarsofalangiene. Modificările pot rămîne staţionare multă vreme sau pot duce la osteoliză extensivă. Falangele sînt atrofiate şi au forma vîrfului de săgeată. Spaţiile interarticulare dispar. Cu timpul se înregistrează subluxaţii, fracturi spontane, aplatizarea bolţii plantare, dezorganizarea structurilor osoase tarsiene şi metatarsiene. Osteoliza este mai frecventă în jurul articulaţiilor metatarsofalangiene. După majoritatea autorilor, prezenţa osteolizei şi a distrucţiilor osoase certifică o circulaţie sangvină adecvată, întrucît, în lipsa acesteia, liza nu ar fi putut avea loc. **Explorări neurofiziologice.** Indică scăderea vitezei de conducere motorie şi, mai ales, senzitivă. **Electromiograma.** Arată denervarea în musculatura afectată. **Examenul bacteriologic.** Este esenţial în orientarea terapeutică a **G.D.** predominant infecţioase. Recoltările se fac din plagă. Examenul pe frotiu pune în evidenţă o parte din germenii implicaţi, iar culturile pe medii speciale duc la izolarea şi identificarea formelor greu detectabile. Totodată se permite efectuarea antibiogramei. **Examenul sîngelui.** *Glicemia* este de regulă crescută peste 200 mg%, atît în timpul examinării actuale, cît şi în antecedentele bolnavului. *Corpii cetonici*, atunci cînd sînt în mod repetat cu mult peste valorile normale, explică, în parte, scăderea rezistenţei organismului la infecţii. *Hemoleucograma* indică creşterea numărului de leucocite (în caz de **G.D.** infecţioasă). DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. În cazul în care diabetul zaharat este cunoscut, diagnosticul diferenţial al **G.D.** se face îndeosebi între cea neuropată şi cea ischemică (v. tab. 1, pag. 92) întrucît **G.D.** predominant infecţioasă se diferenţiază net de celelalte două (gangrenă umedă, cu secreţii purulente, fetide, tendinţă marcată de extensie din aproape în aproape, stare generală alterată, complicaţii cu colaps vascular şi insuficienţă renală acută). Dacă diabetul zaharat nu este cunoscut, diagnosticul diferenţial se face şi cu alte afecţiuni vasculare sau neurologice care se pot însoţi de apariţia gangrenei. Pentru **G.D.** ischemică diferenţierea se face cu gangrena ce poate fi declanşată de: trombembolii arteriale, arterite cronice de diverse etiologii (panvascularită, trombangeită obliterantă, lupus eritematos etc.), disproteinemii, crioglobulinemii, trombocitemie etc. **G.D.** neuropată trebuie diferenţiată îndeosebi de afectarea tabetică a sistemului nervos periferic, care poate duce, de asemenea, la apariţia gangrenei. EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. În absenţa unei terapii eficace şi instituite în timp util, evoluţia **G.D.** se face mai repede (cea infecţioasă) sau mai lent (ischemică, neuropată), către distrugerea extremităţii interesate. În cazul celei infecţioase, răsunetul local este mai puţin important decît cel general, întrucît poate fi declanşată moartea bolnavului printr-o stare toxicoseptică. Prognosticul **G.D.** depinde de întinderea şi profunzimea leziunilor, afectarea ţesutului osos, gradul de suprainfecţie locală, starea vasculară a extremităţii bolnave şi gradul de echilibru metabolic al diabetului zaharat. **G.D.** predominant infecţioasă are prognosticul cel mai favorabil, dacă antibioterapia este corespunzătoare, introdusă la timp şi în cantităţi suficiente. La aceasta

Scanned with OKEN Scanner

se adaugă necesitatea ca diabetul să fie bine echilibrat, pe 3—4 prize de insulină cristalină şi să se instituie un tratament chirurgical local (debridare, drenaj etc.). **G.D.** predominant neuropată are un prognostic favorabil, întrucît numai printr-un tratament conservator şi chirurgical minim se poate asigura vindecarea procesului gangrenos. În **G.D.** predominant ischemică prognosticul este cel mai rezervat. Gradul de interesare vasculară a segmentului pe care este grefată gangrena este cel mai important indiciu pentru aprecierea prognosticului. De asemenea, extinderea **G.D.** la plantă şi călcîi, mai ales bilaterală, determină un prognostic foarte rezervat. La acestea se adaugă calcifierile arteriale (observate pe radiografie) şi localizarea obstacolului sau obstacolelor (identificate arteriografic) pe trunchiurile arteriale femurale, poplitee sau pe cele trei artere ale gambei. Vîrsta bolnavului şi durata diabetului zaharat se corelează paralel cu extinderea şi intensitatea procesului aterosclerotic. Totodată, dacă bolnavul a mai suferit o amputaţie de gambă sau coapsă, prognosticul devine extrem de sumbru, întrucît supravieţuirea după a doua amputaţie scade foarte mult. Dintre complicaţiile **G.D.** menţionăm: amputaţia spontană sau terapeutică a zonei gangrenare, suprainfectarea şi transformarea într-o gangrenă umedă, starea toxicoseptică, colapsul vascular, insuficienţa renală acută etc. TRATAMENT. **Tratamentul profilactic.** Măsurile de prevenire ale **G.D.** sînt foarte complexe, numeroase şi nu sînt uşoare. În primul rînd trebuie urmărită menţinerea unui echilibru metabolic cît mai apropiat de parametrii fiziologici. În felul acesta se întîrzie apariţia şi extinderea macroangiopatiei şi neuropatiei diabetice. Orice diabetic trebuie să respecte, conform recomandărilor făcute de prof. dr. Băcanu Gheorghe, următoarele lucruri: urmărirea permanentă a tratării corecte a bolii (conform indicaţiilor medicale); renunţarea definitivă la fumat; evitarea încălţămintei strîmte; evitarea statului picior peste picior; evitarea traumatismelor picioarelor — a nu se umbla cu picioarele goale, ci numai cu papuci, atît în casă cît şi în diferite ocazii (mersul pe plajă, îmbăiatul într-un rîu etc.); tăierea corectă a unghiilor, transversal, lăsîndu-le un pic mai lungi, pentru a nu se produce tăierea accidentală a tegumentului degetelor; atenţionarea pedichiuristului asupra grijii deosebite pe care trebuie să o aibă atunci cînd lucrează pedichiura unui diabetic; spălarea picioarelor în fiecare zi cu apă călduţă (încercată cu cotul), urmată de ştergerea picioarelor cu un prosop curat şi moale, prin tamponare şi nu prin frecare — spaţiile dintre degete nu trebuie să rămînă niciodată umede; în cazul transpiraţiei picioarelor, după spălare şi uscare se recomandă pudratul cu talc; pentru călcîiele prea aspre se indică a se utiliza o cremă grasă pentru picioare, dar care nu trebuie aplicată în spaţiile interdigitale; evitarea frigului la picioare; purtarea ciorapilor de bumbac vara şi a celor de lînă iarna, evitîndu-se întrebuinţarea celor din material sintetic care menţin transpiraţia; tratarea epidermofiţiilor interdigitale; interzicerea încălzirii picioarelor pe soba fierbinte, radiatorul electric sau cu apa fierbinte; interzicerea tăierii de unul singur a bătăturilor, nefolosirea lamei de ras, a foarfecii sau a substanţelor corozive pentru înlăturarea bătăturilor (formol, tinctură de iod); în cazul repausului prelungit la pat (pe motiv de boală) se recomandă a se utiliza o pernă moale sub regiunea sacrală şi călcîie, precum şi schimbarea poziţiei corpului de mai multe ori pe

Scanned with OKEN Scanner

zi, pentru a preveni apariția escarelor; interzicerea masajului brutal al membrului inferior dureros, care poate determina instalarea unei tromboze acute, urmată de gangrenă și amputație; consultul medical obligatoriu ori de cîte ori apare o soluție de continuitate la nivelul piciorului. **Repausul la pat.** Este necesar a fi păstrat o perioadă variabilă de timp. Dacă în **G.D.** ischemică mișcarea agravează durerea și produce compresiuni nocive asupra piciorului bolnav, în cea neuropată modificarea forțelor de presiune locale extind, prin compresiunea țesuturilor moi, aria gangrenoasă. În **G.D.** infecțioasă, durerea cît și pericolul diseminării mai rapide a infecției în organism impun, de asemenea, repausul la pat. Prezența durerii reprezintă și un factor psihic important, care îngreuiază procesul de vindecare. De aceea, atît timp cît se poate evita, reducerea mersului pe jos constituie un mijloc terapeutic adjuvant util. Aceasta nu înseamnă însă renunțarea completă la activitatea fizică, care poate avea repercusiuni negative asupra sănătății bolnavului (scăderea forței musculare, tromboflebită, decalcifiere etc.). De aceea se execută mișcări de flexie ale piciorului pe gambă și ale acesteia pe coapsă. Exercițiile fizice nu sînt indicate la cazurile cu gangrenă extinsă sau infecțioasă. **Regimul dietetic și hidric.** Este necesară o cantitate crescută de proteine, de minimum 1,5 g/kg-corp, pentru a compensa deficitul azotat care apare în **G.D.** Administrarea lor în această proporție se face după o prealabilă investigare a funcției renale, cu care **G.D.** se poate asocia sau complica. Rația calorică zilnică la un normoponderal aflat în repaus la pat trebuie să se ridice la 1 800 cal/zi. Ea se menține doar la 1 000—1 200 cal zilnic la persoanele cu un exces ponderal important. În cazul asocierii unei infecții concomitente, capabilă să dezechilibreze metabolic bolnavul și să genereze acidocetoză, dieta anticetogenă se impune de la sine. Acest lucru determină renunțarea completă la lipide, reducerea importantă a proteinelor și utilizarea predominantă a glucidelor (250—300 g/zi). Se folosesc, predominant, sucuri de fructe și legume, compoturi, pireul de cartofi, laptele (500 ml), grișul, tăițeii și pîinea. După dispariția cetonuriei, se introduc, treptat, lipidele și proteinele, în cantitățile impuse de starea fiziologică a bolnavului și greutatea sa corporală. Hidratarea are o importanță deosebită în **G.D.**, întrucît, atunci cînd este corectă, ea permite eliminarea unor cantități suplimentare de toxine (resorbite din focarul de necroză tisulară) din organism. Acest lucru este esențial mai ales în forma infecțioasă, permițîndu-se totodată compensarea pierderilor hidrice provenite prin creșterea temperaturii. În cazul asocierii cetoacidozei se preferă folosirea apelor minerale alcaline. **Măsuri terapeutice comune formelor de G.D.** *Normalizarea echilibrului metabolic al diabetului zaharat.* Indiferent de forma de **G.D.**, obținerea unui echilibru metabolic cît mai bun este esențială pentru înlesnirea celorlalte acte terapeutice. În general, se recomandă trecerea pe 3—4 prize de insulină cristalină sau alt tip de insulină înalt purificată cu acțiune rapidă. Unii autori susțin obținerea de rezultate bune în **G.D.** incipientă prin controlul adecvat al glicemiei numai cu hipoglicemiante orale sau chiar numai cu dietă. În cazul în care se impune amputația, pentru cele minore bolnavul poate rămîne pe tratamentul anterior operației, dacă echilibrul metabolic este asigurat în bune condiții. În amputațiile majore se impune trecerea pe 4 prize de

Scanned with OKEN Scanner

insulină cristalină. De asemenea, prezența infecției obligă întotdeauna la introducerea insulinei cu acțiune rapidă. *Stimularea proceselor reparatorii tisulare.* Se recomandă, în acest sens, utilizarea de anabolizante ca: decanofort (1—2 f la 2 săptămîni) sau naposim (1 mg/zi în 2 prize), substanțe energizante (fosfobion 1—2 f/zi i.m.), vitaminoterapie cu rol trofic și stimulator pentru lupta antiinfecțioasă (vitamina A-forte, cîte 1 cps/zi, vitamina E forte 300 mg/zi, vitamina C — 0,3-0,6 g/zi, vitamina B_6 0,5-1g/zi). *Combaterea infecției locale.* În fiecare **G.D.** există un grad de infecție mai mult sau mai puțin exprimat. Tratarea ei la timp și în mod corect ocupă un loc deosebit în prognosticul bolii. Fără a se stăpîni infecția este imposibilă vindecarea, imposibilă evitarea amputației. Antibioterapia se aplică conform rezultatelor obținute de pe antibiogramă. În general, se pare că flora de contaminare cel mai frecvent întîlnită în **G.D.** este sensibilă la tetraciclină, vibramicină, cloramfenicol, ampicilină, gentamicină, kanamicină și eritromicină. Se începe cu doze de atac menținute timp de 5—7 zile, după care doza zilnică poate fi redusă. Dacă după 3 zile de antibioterapie nu se observă tendința la retrocedare a infecției, atunci tratamentul trebuie reconsiderat (schimbarea antibioticului sau folosirea de asociații de antibiotice). Acest lucru se poate datora faptului că germenii, deși pot fi sensibili la un anumit antibiotic, capacitatea de penetrare a acestuia în zonele afectate este greoaie sau practic nulă. De aceea, în practica medicală, cantitățile zilnice sînt ceva mai mari decît dozele obișnuite folosite pentru celelalte infecții microbiene. Un accent deosebit trebuie pus și asupra fungicidelor, dată fiind frecvența ridicată a contaminării **G.D.** de către micoze. Se recomandă utilizarea unor pulberi de antimicotice (micostatin etc.). *Combaterea durerii.* Aceasta se adresează mai ales **G.D.** predominant ischemice și celei infecțioase. Întrucît durerea reprezintă o reacție subiectivă greu suportată de către bolnav, care, în anumite condiții, poate agrava evoluția locală a **G.D.**, se recomandă utilizarea de pentazocin (fortral), 50—100 mg pe doză × 3—4 ori pe zi, per os sau 30 mg/la 4 ore, i.m. sau s.c. și amestecuri litice (ex., clorpromazin + paracetamol + codeină fosforică). Uneori se impune chiar folosirea de opiacee (mialgin, 1—3 f/zi i.m. sau s.c.). *Reducerea procesului inflamator.* Scăderea intensității reacției inflamatorii este importantă atunci cînd amploarea acestui fenomen depășește anumite limite. Se previne, pe această cale, reducerea gradului de hipoxie (edemul îngreuiază transferul oxigenului spre celule) și se micșorează amploarea fenomenelor algice (prin inhibiția de prostaglandine). Se recomandă utilizarea de antiinflamatorii nesteroidice (îndeosebi fenilbutazona) care, spre deosebire de cele steroidice, nu îngreuiază procesul de cicatrizare. *Tratamentul local.* Întrucît evoluția **G.D.** spre cicatrizare este lungă și necesită săptămîni sau luni de tratament, terapia locală are un rol cu totul deosebit în obținerea unor rezultate cît mai bune. Orice aplicare locală trebuie să fie neiritantă și necitotoxică. Se interzice utilizarea de unguente, de comprese umede și a unguentelor anestezice, care, deși suprimă durerea, accentuează necroza. Plaga trebuie supravegheată zilnic de către chirurg, care trebuie să curețe, să elimine orice anfractuozitate, să elimine orice tendință la retenție de puroi, să așeze mici tampoane între degetele presate unul de altul, ca să nu apară noi ulcerații în spațiile interdigitale, să supravegheze tecile tendinoase, iar la

Scanned with OKEN Scanner

nevoie să intervină, din timp, la amputaţia unei falange sau a unui deget, pentru ca astfel să reuşească să conserve un picior, ce părea la început sortit amputaţiei. Dacă tratamentul local este făcut necorespunzător, rezultatele sînt nefavorabile, în ciuda tuturor celorlalte eforturi terapeutice. După efectuarea intervenţiilor chirurgicale minime, plaga se spală cu apă oxigenată, pentru a se obţine curăţirea ei rapidă. În scopul stimulării granulaţiei şi reepitelizării ulceraţiei se pot folosi pudrarea cu concentrate de eritrocite, utilizarea de dianabol, amestecuri de antibiotice + hialuronidază + extract placentar etc. Debridarea crustei ţesutului gangrenos facilitează vindecarea, dar nu este recomandabilă a fi făcută decît după o prealabilă perioadă de tratament local şi antiinfecţios, după demarcaţia netă a **G.D.** şi după atenuarea durerii de necroză. Ţesutul distrus este eliminat cu blîndeţe. Uneori, în cazul **G.D.** predominant ischemică, se pot folosi defibridări enzimatice, utilizînd un amestec de streptokinază (100 000 u) şi streptodornază (25 000 u) (varidase®), dizolvat în 20 ml ser fiziologic. Amestecul se aplică, cu tifon, pe ulceraţie şi se schimbă la 12 ore. După eliminarea ţesutului necrotic, plaga începe să se granuleze şi să se cicatrizeze încet. **Măsuri terapeutice specifice formelor clinice. 1. G.D.** *predominant ischemică.* În prezent se urmăreşte ca tratamentul conservator să ocupe principalul loc în terapia **G.D.** ischemice, înlocuindu-se astfel vechea tendinţă ca amputaţia majoră să fie soluţia terapeutică de rutină. Se utilizează mai multe procedee: medicaţia hipolipemiantă, antiagregantă, vasodilatatorie, simpatectomia, tehnici reparatorii vasculare şi, în ultimă instanţă, amputaţia. *Medicaţia hipolipemiantă* se întrebuinţează datorită riscului crescut pe care-l au, în procesele de aterogeneză, prezenţa hipercolesterolemiei şi hipertrigliceridemiei. Acestea se asociază destul de frecvent diabetului zaharat. Uneori, simpla echilibrare terapeutică a diabetului se însoţeşte de reducerea lipoproteinelor sangvine. Alteori este necesară utilizarea de clofibrat (2 g/zi în 2 prize), fenofibrat (200—400 mg/zi, în 2—3 prize), colestiramină (4 g/zi, crescînd progresiv pînă la 16 g/zi, în 3—4 prize, la mese), colestipol (15—30 g/zi), beta-sitosterol (2 g × 3/zi), neomicină (0,5—2,0 g/zi, fracţionat). Acidul nicotinic, care prezintă reale proprietăţi hipolipemiante, nu poate fi folosit datorită efectului său hiperglicemiant. Reducerea lipemiei ameliorează totodată eficienţa terapiei antidiabetice, întrucît se reduce insulinorezistenţa periferică. *Medicaţia antiagregantă* este esenţială în cadrul terapiei de recuperare a **G.D.** Ea împiedică tendinţa la trombogeneză (favorizată şi de prezenţa concomitentă a hiperlipemiei) şi de accentuare a macroangiopatiei diabetice. Se permite astfel dezvoltarea eficienţei celorlalte măsuri terapeutice utilizate în scopul ameliorării vascularizaţiei extremităţii afectate de **G.D.** Se utilizează acid acetilsalicilic (100 mg/zi), dipiridamol (300 mg/zi), asociaţia dintre acidul acetilsalicilic (40 mg/zi) şi dipiridamol (225 mg/zi), sulfinpirazona (200 mg × 4/zi, după mese), ticlopidina (0,25—0,50 g/zi, după mese). *Medicaţia vasodilatatoare* este puţin eficace în **G.D.** predominant ischemică. Acest lucru se datorează faptului că substanţele vasodilatatorii acţionează mai ales pe arterele integre şi în mai mică măsură pe vasele colaterale. Cum circulaţia colaterală se face sub un regim de presiune scăzută, există pericolul ca o acţiune vasodilatatorie pronunţată să reducă presiunea de perfuzie din colaterale pînă la un

Scanned with OKEN Scanner

nivel care să le colabeze. Se adaugă faptul că angiopatia diabetică îngustează şi lumenul vascular al colateralelor, ceea ce face ca riscul circulaţiei sangvine prin aceste artere să diminue şi mai mult în momentul administrării de vasodilatatorii. Din aceste considerente studiile recente recomandă ca fiind mai eficace, pentru creşterea fluxului sangvin din colaterale, ridicarea presiunii arteriale, ceea ce nu înseamnă că terapia vasodilatatorie nu are nici un rost în **G.D.** ischemică. Trebuie însă să-i recunoaştem limitele, mai ales cînd este utilizată pe cale generală (per os, i.m., i.v.). Se pot administra pentoxifilin, 100 mg × 3/zi, naftidrofuril (dusodril) în doze de 100 mg × 3/zi, vadicreină, 1 f/zi i.m., 10 zile, apoi 1 f/2 zile etc. Introducerea lor pe cale sistemică, la diabetici, trebuie făcută cu prudenţă la bolnavii cu retinopatie diabetică avansată, existînd pericolul agravării acuităţii vizuale. Rezultate mai bune se obţin prin administrarea intraarterială a vasodilatatoarelor. Se pot utiliza, în acest scop, mai multe combinaţii: novocaina 1%, 10 ml + sulfat de magneziu 20%, 3—4 ml, fosfobion, 30—50 mg, histamină, 0,2—0,3 mg şi heparină, 100 mg; pentoxifilin 100 mg + hemisuccinat de hidrocortizon, 50 mg + heparină 100 mg + xilină 1% 5 ml. Se pare că folosirea intraarterială a hemisuccinatului de hidrocortizon nu se însoţeşte de diseminarea infecţiei şi nici de modificarea importantă a glicemiei. După retragerea manifestărilor inflamatorii, glucocorticoizii nu se mai administrează, pentru a nu frîna vindecarea plăgii. *Simpatectomia* nu şi-a dovedit eficienţa la diabeticii cu **G.D.** predominant ischemică. Se pare că gradul de afectare neuropată este suficient de marcat pentru a se produce autosimpatectomie. *Tehnicile reparatorii vasculare* întîmpină dificultăţi la diabetici, datorită caracterului distal al localizării stenozelor arteriale. Nevoia de vascularizaţie la diabetici trebuie făcută mai timpuriu decît la nediabetici, datorită progresiunii rapide a procesului de aterogeneză. În cazul reuşitei intervenţiei chirurgicale, capacitatea de conservare a extremităţii afectate se ameliorează evident, impunîndu-se eventual doar mici rezecţii locale. Principala contraindicaţie a reparaţiei vasculare la diabetici este ameninţarea vieţii bolnavului de către fenomenele septice ale piciorului. Tehnicile de reparaţie vasculară constau în endarterectomie (realizabilă doar pe arterele aortă, iliacă şi femurală), by-pass safenic femuropopliteu, rezecţia stenotică şi protejarea arterială cu tuburi sintetice (Dacron etc.), angioplastia prin cateterism arterial etc. Pentru a evita recidivele se recomandă a nu se limita la o singură anastomoză periferică distală ci la cel puţin 3 sau 4. Se pare că realizarea unei fistule arteriovenoase distale reprezintă un mijloc util pentru a se evita obliterarea pontajului. Indiferent de tehnica folosită, asigurarea circulaţiei eficiente timp de cel puţin un an reprezintă garanţia creării unei reţele colaterale capabile să suplinească deficitul circulator. *Amputaţia* reprezintă ultimul act prin care se poate înlătura **G.D.** predominant ischemică. Problema care se pune este dacă cicatrizarea se poate realiza fără reconstrucţia vasculară prealabilă şi la ce nivel este indicat a se face amputaţia. Pentru ultimul aspect se pare că arteriografia dă rezultate nesatisfăcătoare. Singura evaluare exactă poate fi făcută prin clearence-ul la ^{133}Xe. Cu toate perturbările pe care le poate antrena asupra echilibrului metabolic intervenţia chirurgicală, ea nu trebuie amînată sau anulată dacă se consideră utilă pentru viaţa bolnavului, pentru prognosticul său funcţional. În general, operaţia se

Scanned with OKEN Scanner

face cînd rezerva alcalină este peste 20 mEq/l. Amputaţia, chiar cînd devine obligatorie, se execută numai după un tratament conservator corespunzător, ce trebuie să preceadă cu 2—3 săptămîni actul chirurgical invalidant. În felul acesta se previne executarea unei amputaţii mai ample decît cea strict necesară. **2. G.D.** *predominant neuropată.* Tratamentul curativ al **G.D.** predominant neuropată este întotdeauna conservator, urmărindu-se vindecarea doar prin mijloace nechirurgicale. Cînd acest lucru nu poate fi obţinut se recurge la amputaţii limitate impuse de condiţiile individuale. *Terapia neuropatiei diabetice* nu a dat pînă în prezent rezultate mulţumitoare capabile să sprijine reversibilitatea leziunilor neuronale. S-au făcut, în acest sens, încercări cu inhibitori de aldozoreductază, ca sorbinil, s-a crescut aportul de mioinozitol (scăzut în neuropatia diabetică), s-a încercat trecerea temporară pe insulină (la cei cu tratament oral), s-a administrat acid tioctanic (cu unele ameliorări subiective), neurobion etc. Restabilirea sensibilităţii proprioceptive şi termoalgice neputînd fi încă remediată, efortul terapeutic întîmpină dificultăţi deosebite, întrucît sensibilitatea periferică optimizează contactul dintre membrul inferior şi sol. *Eliminarea factorilor mecanici presionali* care iniţiază şi menţin apariţia **G.D.** reprezintă preocuparea terapeutică actuală ce permite vindecarea leziunii. Se folosesc, în acest scop, aparate gipsate sau încălţăminte specială pentru protejarea zonelor gangrenoase de contactul mecanic. Efectuarea amprentei presionale a labei piciorului permite a se identifica zonele de maximă solicitare fizică ale acestuia. Astfel se poate modifica ortopedic baza de sprijin a piciorului în aşa fel ca **G.D.** şi zonele expuse la o posibilă ulceraţie să fie ferite de factorii presionali. Aparatul gipsat se aplică în următoarele condiţii: aport sangvin adecvat; asanarea infecţioasă a leziunii; curăţirea largă a **G.D.**, fără a exista pericolul reţinerii unor pungi de puroi; înlocuirea şi adaptarea aparatului gipsat dacă piciorul, fiind iniţial mai umflat (prin inflamaţia indusă de **G.D.**), îşi revine la dimensiunile normale; îndepărtarea gipsului dacă apar manifestări sistemice (febră etc.); nelăsarea de „ferestre" în aparatul gipsat, întrucît marginea acestora poate provoca presiuni asupra ţesuturilor moi. Încălţămintea specială este mai puţin eficientă decît aparatul gipsat. Se apelează la utilizarea ei cînd pacientul refuză gipsul sau cînd nu există posibilitatea competentă de a efectua un aparat ortopedic adecvat. Această încălţăminte este completată cu un branţ care permite evitarea forţelor de presiune pe zona ulcerată. După vindecarea **G.D.** neuropate, bolnavul trebuie atenţionat de posibilitatea recidivei acesteia. Explicaţia este dată de lipsa reversibilităţii adecvate a neuropatiei diabetice şi a faptului că ţesutul elastic din zona unde s-a produs **G.D.** a fost înlocuit cu ţesut colagenic, inextensibil şi fixat de os. În timpul mersului, alergării etc., alunecarea elastică a pielii pe scheletul osos nu se mai face adecvat în zona unde a existat ulceraţia, din cauza constituirii aderenţei colagenice. Forţele de presiune, în loc să fie răspîndite pe o arie mai largă, sînt concentrate mai ales pe zona inextensibilă, unde pot provoca sfîşierea ţesuturilor moi. Din aceste considerente pacientul trebuie să-şi limiteze activitatea fizică. După primele săptămîni de la vindecarea ulcerului, mersul pe jos este recomandat a fi efectuat cît mai puţin posibil, în ritm lent, cu paşi mici şi purtînd pantofi cu o talpă rigidă. Fricţiunea dintre talpă şi branţul din pantof trebuie să fie minimă. Diminuarea comprimării pielii pe talpa pantofului poate fi obţinută,

Scanned with OKEN Scanner

eventual, prin purtarea a două perechi de ciorapi. *Intervenţiile chirurgicale* se fac atunci cînd măsurile ortopedice şi de terapie generală nu reuşesc să vindece **G.D.** Se urmăreşte îndepărtarea dorsiflexiei falangiene, pentru a evita solicitarea mecanică asupra vîrfurilor digitale, se corectează *hallus valgus*, se practică transfer de tendoane pentru a consolida articulaţiile solicitate, osteotectomie (în cazul în care capul unui metatarsian comprimă evident tegumentele) şi, în ultimul caz, amputaţia. Osteotectomia trebuie să fie, în limitele posibilului, parţială, pentru că altfel forţele de presiune se împart pe mai puţini piloni de sprijin, ceea ce măreşte riscul de recidivă al **G.D.** Amputaţia se aplică cînd există tendinţă la ulceraţie neuropatică recurentă. Actul chirurgical trebuie să ţină seama că orice amputaţie creşte povara presională asupra ţesuturilor restante, mărind riscul recidivei **G.D.** De aceea este necesar a se evalua consecinţele chirurgicale asupra restului piciorului şi să se ia măsuri pentru a se permite ca, prin metode ortopedice, să se evite reapariţia leziunilor gangrenoase. **3. G.D.** *predominant infecţioasă.* Tratamentul conservator trebuie să ocupe primul loc în terapia acestei forme de gangrenă. Infecţia poate fi stăpînită în aproape toate cazurile, dacă antibioterapia se aplică în raport cu sensibilitatea microbiană, dacă dozele sînt administrate în cantitate mare atît pe cale generală cît şi intraarterial, dacă se introduce intraarterial hemisuccinat de hidrocortizon (50 mg) în scopul grăbirii resorbţiei inflamaţiei şi dacă tratamentul local (incizie, debridare, excizia ţesuturilor necrozate, drenarea plăgii etc.) este făcut zilnic, cu răbdare şi competenţă. Cînd infecţia este foarte marcată, se recoltează din plagă probe în vederea realizării culturilor microbiene şi a antibiogramei corespunzătoare, după care se trece imediat la tratamentul cu antibiotice. Se începe cu penicilină G, în doze mari (10—12 milioane u/zi), în perfuzie i.v. completată cu administrarea i.m., asociată cu kanamicină, 1 g/zi sau gentamicină, 80 mg × 3/zi. În caz de sensibilizare la penicilină se utilizează eritromicina, 0,3 g (oral), la 6 ore sau lyncomicină, 0,5 g × ×3/zi (i.m.). Ultima are avantajul că pătrunde foarte bine în oase, mai ales cînd este potenţată de administrarea concomitentă a aminoglicozidelor. După apariţia rezultatului antibiogramei, medicaţia se dă în funcţie de sensibilitatea microbiană specifică. Injectarea intraarterială a antibioticelor realizează un contact direct, în concentraţie mare, între ţesuturile bolnave şi medicament. Astfel, perfuzarea arterei femurale superficiale produce în teritoriul arondat o concentraţie de 2,7 ori mai mare, iar în artera poplitee o concentraţie de 6 ori mai mare decît administrarea i.v. a aceleiaşi doze. Ritmul de perfuzie trebuie să asigure un debit de 1,5—2,5 ml/min. În practica medicală de urgenţă se utilizează calea i.v., i.m. şi intraarterială. La cîteva zile după ce hiperemia a cedat şi leucocitoza a scăzut, se poate continua tratamentul antiinfecţios numai pe cale intraarterială, cu rezultate foarte bune. Dacă se bănuieşte existenţa unei forme gazoase a **G.D.**, se injectează ser antigangrenos polivalent, purificat şi concentrat, în doze de 100—200 ml/zi, timp de 2—3 zile, pe cale i.v. şi i.m. Tratamentul cu oxigen hiperbar îşi găseşte justificarea în **G.D.** gazoasă. Foarte rar este nevoie de amputaţia unuia sau a mai multor degete, dacă terapia conservatoare a fost instituită la timp. De asemenea, dată fiind toxicitatea ridicată pe care o creează în organism prezenţa **G.D.** infecţioase, sînt necesare corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, combaterea colapsului vascular periferic, susţinerea cordului etc.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Diagnostic diferențial între gangrena diabetică predominant ischemică și cea neuropată

Semne	G.D. predominant ischemică	G.D. predominant neuropată
Durerea	prezentă	redusă sau absentă
Pulsațiile la pedioasă și tibială posterioară	absente	prezente
Temperatura cutanată	scăzută	ușor crescută
Culoarea pielii din jurul necrozei	palidă la ridicarea piciorului, roșie în declivitate	normală în orice poziție
Desenul vascular venos	absent	prezent
Oscilometria	oscilații absente	oscilații normale (sau ușor diminuate)
Sensibilitatea dureroasă, termică și vibratorie	normale (sau ușor diminuate)	marcat reduse sau absente
Examenul radiografic	osul este rareori afectat	osteoliză, subluxație
Arteriografia femurală	obstacol unic sau multiplu, mai ales la nivelul arterelor gambei	arterele permeabile
Clearence ^{133}Xe	scăzut	normal
Simpatectomie	efecte favorabile	fără efect
Tratament	vasodilatatorii, chirurgical	conservator, eventual ortopedic
Prognostic	rezervat și depinde de posibilitățile chirurgicale	adesea favorabil

Scanned with OKEN Scanner

H

HIPERCALCEMIE (H.), creştere a calciului plasmatic peste 11 mg% sau peste 5,5 mEq/l. CADRUL ETIOPATOGENIC ŞI LEZIONAL. Cauzele apariţiei **H.** sînt redate în tabelul 1 (pag 97), Hiperparatiroidismul primar reprezintă cea mai frecventă afecţiune care produce **H.** El apare în 90% din cazuri datorită unei tumori paratiroidiene, iar în 10% din cazuri prin hiperplazia difuză a acestor glande. Hipersecreţia de parathormon (PTH) este responsabilă de creşterea resorbţiei de calciu de la nivelul ţesutului osos, din intestin şi din urina filtrată glomerular. Cînd resorbţia osoasă a calciului este prelungită, se produc modificări importante, caracterizate prin demineralizare severă şi remaniere a structurii osoase. Se creează un aspect specific numit osteoza fibrochistică. Creşterea calcemiei se produce şi sub influenţa unor substanţe cu acţiune PTH-like, eliberate de unele neoplasme pulmonare, renale sau mamare. În cazul limfoamelor sau mielomului multiplu se sintetizează, în cantităţi mari, prostaglandine şi factori de activare ai osteoclastelor, care măresc, de asemenea, resorbţia osoasă a Ca^{++}. Hiperparatiroidismul secundar apare ca o stare restantă după insuficienţa renală acută (se asociază cu $HipoCa^{++}$) sau prin incapacitatea tubilor renali de a răspunde la acţiunea parathormonului (defect al receptorului renal, transplant renal). Creşterea resorbţiei osoase mai este întîlnită în hipertiroidie, în boala Paget (demineralizarea unor zone osoase şi hipermineralizarea zonelor vecine), în imobilizarea prelungită (mişcarea fizică menţine calciul în oase) sau în tratamentul tiazidic prelungit, care se pare că potenţează procesele de resorbţie osoasă printr-un mecanism necunoscut. Intoxicaţia acută sau cronică cu vitamină D se întîlneşte la copiii sau la adulţii aflaţi în tratament pentru spasmofilie. Drept urmare, se produce o creştere a absorbţiei calcice intestinale, renale şi osoase. Acelaşi efect se obţine în hipercalcemia idiopatică, unde perturbarea congenitală a metabolismului sterolic este la originea hiperactivităţii vitaminei D existente în organism. Bolnavii cu afecţiuni granulomatoase (sarcoidoză etc.) au o sensibilitate exagerată la vitamina D, mici variaţii ale aportului alimentar inducînd absorbţii aproape complete ale calciului ingerat. Tratamentul antiulceros, bazat pe folosirea de lapte şi alcaline (pe bază de calciu), poate determina — atunci cînd este prelungit şi utilizat în mod intempestiv — **H.**

Scanned with OKEN Scanner

Consecințele lezionale ale **H.** sînt reprezentate îndeosebi de afectarea renală (nefrocalcinoză). Alterările inițiale apar în regiunea medulară a rinichiului, unde se constată concentrații mari de Ca^{++}. Sînt interesate ramura ascendentă a ansei Henle și canalul colector. Primele calcificări sînt intracelulare și intratubulare. Celulele lezate se necrozează și se desprind în lumenul tubular, unde favorizează precipitarea de calciu cu rol obstructiv. Se produc, de asemenea, calcificări interstițiale care, cu timpul, favorizează îngroșarea membranei bazale a tubilor contorți proximali. Hidronefroza intrarenală, datorită obstrucției lumenului tubular, contribuie la azotemie, înaintea evidențierii histologice a leziunilor glomerulare. Același factor obstructiv favorizează dezvoltarea infecțiilor urinare înalte. Afectarea vaselor renale explică apariția HTA la 50% din bolnavii cu nefrocalcinoză. Calcificări viscerale difuze pot apare mai ales în sistemul arterial, în plămîni și în miocard. Ele sînt prezente chiar și la nivelul timpanului sau corneei, neafectînd însă decît moderat funcționalitatea acestora. DIAGNOSTIC CLINIC. **Semne și simptome generale.** Bolnavii sînt astenici, obosesc la eforturi mici, au intermitent un prurit generalizat, sînt somnolenți. **Manifestări digestive.** Pacienții prezintă scăderea apetitului, greață, vărsături, constipație, uscarea gurii, dificultăți la înghițire, uneori dureri în etajul abdominal superior (care se aseamănă cu criza ulceroasă), dureri epigastrice cu iradiere înspre partea stîngă sau în bară, care sugerează afectarea pancreatică (calcifieri intracanaliculare). **Manifestări osteoarticulare.** Se întîlnesc în cazurile grave de hiperparatiroidism și se caracterizează prin apariția artralgiilor, deformărilor osoase (schelet, mandibulă, torace, bazin), fracturilor spontane, redorilor articulare (prin calcifieri ale capsulelor articulare și tendoanelor). **Manifestări cardiovasculare.** Bolnavii se plîng de dispnee, palpitații, bradicardie, creșteri mari ale valorilor tensionale (mai ales la cei cu nefrocalcinoză). **Manifestări renale.** Cel mai frecvent se constată poliuria, care persistă în ciuda restricției hidrice și a administrării de hormon antidiuretic. Se antrenează, pe această cale, pierderea unor cantități importante de sodiu și apă, ceea ce explică deshidratarea organismului. Calciuria crescută motivează constituirea litiazei renale și a simptomatologiei care o însoțește. Obstrucțiile intratubulare favorizează apariția pielonefritei acute sau cronice. În cazurile avansate de nefrocalcinoză se ajunge la insuficiență renală. **Manifestări musculare și psihice.** Se caracterizează prin apariția hipotoniei musculare predominent la nivelul centurilor articulare, prin crize convulsive, incapacitate de a efectua anumite activități fizice, apatie, lipsa unei expresivități a feței ce dă un „obraz imperturbabil", întrerupt din cînd în cînd de stări confuzionale sau de delir. Apariția comei sau a crizelor convulsive se constată în **H.** importante. DIAGNOSTIC PARACLINIC ȘI DE LABORATOR. **Electrocardiograma.** Semnele ECG ale **H.** sînt: scurtarea intervalului QT, proporțional cu gradul calcemiei; unda U crește ușor; rareori crește durata PQ și apare un BAV de gradul II; foarte rar, extrasistole sau tahicardii ventriculare; undele T

și P nu sînt modificate. **Examenul radiologic.** Se constată modificări de formă, dimensiuni și structură în raport cu osul considerat. În maladia Paget, oasele bolții craniene sînt îngroșate, prezentînd zone de demineralizare alternînd cu zone de osteocondensare, dispuse neregulat, cu contur imprecis; oasele bazei craniului, datorită scăderii rezistenței lor, creează imaginea de convexobazie (baza craniului împinsă în sus de coloana vertebrală); vertebrele sînt tasate, lățite, cu condensare neregulată ce interesează conturul vertebrei, realizînd aspectul de „vertebră cu chenar"; osul tibial este îngroșat, alungit, curbat, cu o structură vătoasă, destrămată și prezintă zone de rarefacție osoasă alternînd cu zone de osteocondensare. În osteoza fibrochistică se constată demineralizare difuză, zone osteolitice, ca expresie a existenței chisturilor și a tumorilor cu celule gigante, deformări ale scheletului, fracturi frecvente (prin scăderea rezistenței osoase), osteoporoză craniană fin insulară. Examenul radiologic pune în evidență și calcificările tisulare (litiaza renală etc.). **Examenul anatomopatologic.** Prin puncție osoasă se evidențiază aspecte lacunare, produse prin osteoliză osteocitică, înconjurate de zone de demineralizare și invadarea medularei cu țesut conjunctiv. **Examenul de sînge.** *Ionograma sangvină* arată hipercalcemie (> 11 mg%) și hipofosfatemie (< 2,5 mg%). Valori ale calcemiei peste 15 mg% se întîlnesc în carcinoamele paratiroide. *Fosfataza alcalină* ridicată indică remanieri importante ale structurii osoase. **Testul de supresie** cu prednison (40 mg × 3/zi, timp de 10 zile), cu urmărirea zilnică a calcemiei, ajută la diferențierea etiologică a **H. Examenul de urină.** Se evidențiază creșterea *calciuriei* și a *hidroxiprolinei.* DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Principalele criterii de diferențiere a formelor etiologice a **H.** sînt prezentate în tabelul 2 (pag. 98). EVOLUȚIE, PROGNOSTIC, COMPLICAȚII. Evoluția și prognosticul sînt favorabile dacă tratamentul este aplicat corect și la timp cînd factorii favorizanți sînt îndepărtați. Există și posibilitatea vindecării spontane, ca în sindromul lapte-alcaline, unde întreruperea sau reducerea aportului de calciu, o dată cu ameliorarea simptomatologiei ulceroase duce la normalizarea calcemiei. În **H.** severă apar semne de encefalopatie hipercalcemică, insuficiență renală (obstructivă) și de alterare a funcției de pompă a inimii. În astfel de cazuri, dacă nu se intervine cu măsuri terapeutice de urgență, viața bolnavului este amenințată. TRATAMENT. **Repausul la pat.** Este necesar în perioada apariției manifestărilor acute ale **H.** O dată cu înlăturarea pericolului și restabilirea forței musculare, pacientul poate efectua, în mod treptat, activități fizice de intensități variabile. Se recomandă, totuși, evitarea eforturilor fizice intense în perioada de convalescență. **Regimul alimentar și aportul hidric.** Dieta trebuie să fie hipocalcică. Se exclud laptele și derivatele sale, conservele de stavrizi în ulei, de crap sau știucă în sos tomat, gălbenușul de ou, andivele, guliile, varza roșie, caisele, smochinele, fasolea și mazărea-boabe, alunele, migdalele dulci, ciocolata cu lapte. Sînt permise untdelemnul, uleiul de soia, margarina, majoritatea produselor zaharoase și derivatelor din cereale,

Scanned with OKEN Scanner

compoturile (cu excepţia celui de piersici), sucurile de fructe, perele, pepenele verde, strugurii, mandarinele, gutuile, lămîile, dudele, afinele, căpşunile, carnea şi derivatele sale. Prezenţa fibrelor alimentare în unele alimente permise scade cantitatea de calciu absorbită intestinal, datorită formării unor complexe de fitat de calciu ce traversează greu bariera intestinală. Aportul hidric trebuie să fie de 3—4 l/zi, pentru a antrena, prin urină, o cît mai mare cantitate din calciul plasmatic. **Tratamentul patogenic.** Orice creştere a calcemiei peste 13—14 mg% se poate însoţi de oprirea cardiacă. De aceea, măsurile terapeutice se impun de urgenţă. Acestea au drept scop creşterea excreţiei sau eliminării de Ca^{++}, diminuarea absorbţiei sale digestive şi creşterea fixării în oase. *Creşterea excreţiei de calciu* se face utilizînd soluţii hipertone de sodiu, furosemid, chelatori urinari de calciu, hemodializă sau dializă peritoneală. Administrarea de soluţii saline izotone sau hipertone măreşte volemia şi perfuzia renală, ceea ce contribuie la creşterea natriuriei şi, în paralel, a calciuriei. Un aport sodic important poate deveni periculos la bolnavii cu insuficienţă cardiacă sau renală. De aceea, pentru a preîntîmpina apariţia unui eventual edem pulmonar, perfuzia trebuie urmată de administrarea a 100—200 mg furosemid, din 2 în 2 ore. Se controlează de fiecare dată calcemia şi calciuria. Diureza poate atinge, în aceste condiţii, 1—2 l/oră. Pierderile urinare de potasiu sînt compensate prin adăugarea a 1,5 g KCl, la fiecare litru de ser fiziologic. De asemenea, eliminările de magneziu sînt compensate prin introducerea sulfatului de magneziu (2—4 g/zi). În situaţii mai rare se recurge la folosirea de EDTA care, prin cuplarea de Ca^{++}, realizează complexe eliminabile urinar. Eficacitatea este rapidă, dar inconstantă, putînd favoriza leziuni renale severe. De aceea se evită a fi întrebuinţat în insuficienţa renală. În cazurile în care **H.** este persistentă şi/sau există oligoanurie, se recurge la epurarea extrarenală prin hemodializă sau dializă peritoneală. În felul acesta se permite o sustragere rapidă a calciului plasmatic. *Diminuarea absorbţiei de calciu* se poate realiza prin întrebuinţarea cortizonului. Acesta inhibă transferul Ca^{++} prin mucoasa intestinală, datorită acţiunii antagonice pe care o are faţă de vitamina D. Întrebuinţarea orală a fosfatului (1,5—3,0 g/zi) scade, de asemenea, capacitatea de absorbţie intestinală a Ca^{++}, prin formarea de complexe fosfocalcice greu solubile. *Creşterea fixării osoase a* Ca^{++} se obţine prin administrarea de fosfat. Perfuzia acestuia în doze de 20—30 mg fosfor elementar/kg-corp induce o scădere importantă a calciului, într-un interval de 12—16 ore. Se facilitează însă formarea sărurilor de fosfat de calciu, care se depun în viscere şi în vase, ducînd la calcinoze organice. Totodată, poate apare moartea subită, în cazul perfuzării unor cantităţi, mari şi în ritm rapid, de fosfor. Din aceste considerente se preferă administrarea orală sub forma fosfatului trisodic, în doze de 2—3 g/zi. Se întrebuinţează această cale în **H.** din bolile maligne sau în hiperparatiroidismul primar neabordabil chirurgical. La calea intravenoasă se recurge doar dacă **H.** este foarte severă şi numai dacă funcţia renală este nor-

Scanned with OKEN Scanner

mală. Eficacitatea tratamentului este supravegheată prin dozajul repetat al fosforemiei și al calcemiei. După reducerea calcemiei la valori aproape de normal se continuă cu administrarea orală a fosfaților. Calcitonina, prin efectul său antagonic parathormonului, se recomanda în cazurile cu distrugere osoasă masivă. Dozele folosite sînt în jur de 3—4 u/kg i.v., urmate de 4u/kg s.c., la 12—24 ore interval. Eficacitatea sa nu este probată în toate **H.** severe. Mitramicina, prin acțiunea inhibitorie asupra resorbției osoase a Ca^{++}, cît și antagonică față de vitamina D, poate fi utilizată cu rezultate bune. Se administrează cîte 25 µg/kg-corp. **Tratament etiologic.** Tratamentul hiperparatiroidismului primar este numai chirurgical. În caz de adenom, se extirpă formațiunea tumorală; în caz de hiperplazie, se extirpă 3 dintre paratiroide, a 4-a doar parțial, după ce i s-a asigurat acesteia o bună suplinire vasculară. Dacă paratiroidele au aspect normal, se explorează mediastinul anterior și posterior, pentru eventualitatea unei paratiroide cu poziție aberantă, chiar supranumerară. Complicația cea mai severă a tratamentului chirurgical rămîne hipocalcemia, care apare la 24—48 de ore de la intervenție. Aceasta se datorează avidității osoase crescute pentru calciu și reacției compensatorii ineficiente a țesutului paratiroidian restant. În hipertiroidismul secundar se tratează cauza ce produce și întreține hipersecreția paratiroidiană.

Tabelul 1

Etiologia hipercalcemiilor

A. Eliberare osoasă crescută de calciu: Hiperparatiroidismul primar sau secundar Secreția de substanțe PTH-like: cancer renal, mamar, pulmonar Metastaze osteolitice Imobilizare prelungită Boala Paget Hipertiroidie Tratament tiazidic prelungit Secreție crescută a prostaglandinelor și a factorului de activare a osteoclastelor
B. Creșterea absorbției digestive de calciu: Sindromul lapte-alcaline Intoxicație cu vitamină D Boli graulomatoase: — sarcoidoză — beriliză — tuberculoză — histoplasmoză — coccidioidomicoză Hipercalcemie idiopatică

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2

Criterii de diagnostic diferențial al etiologiei hipercalcemiilor

	Fosfor plasmatic	Fosfotaza alcalină	Proteine plasmatice	Supresie la corticosteroizi	Anomalii osoase
Hiperparatiroidism primar	↓	N ↑	N	negativă	osteită fibrochistică
Sindrom lapte-alcaline	↑	N	N	pozitivă	N
Intoxicație cu vitamina D_3	N	N	N	—	N
Mielomatoză	N	N 95%	γglobuline	pozitivă	leziuni de tip osteită fibrochistică
Sarcoidoză	N	N ↑	γglobuline	pozitivă	osteită fibrochistică
Metastaze osteolitice	N	↑	N	pozitivă	leziuni litice

↑ = crescut
↓ = scăzut
N = normal
N ↑ = normal sau crescut

HIPERNATREMIE (H.), creștere a sodiului plasmatic peste 147 mEq/l. În practica medicală, chiar fără a se depăși valoarea de 147 mEq/l, se poate întîlni o mărire reală a natremiei, a cărei concentrație ridicată este mascată de ridicarea lipemiei, proteinemiei sau glicemiei. Corecția sodiului plasmatic se face ținînd seama că fiecare creștere a trigliceridelor cu 450 mg% sau a glucozei cu 100 mg% peste normal scade natremia cu 1 mEq/l, respectiv, 1,6 mEq/l. Este important de știut acest lucru, întrucît există anumite situații clinice (ex., reechilibrarea hidroelectrolitică a diabetului zaharat decompensat), în care folosirea soluțiilor hipertone poate accentua osmolaritatea plasmatică pînă la niveluri incompatibile cu viața. CADRUL ETIOPATOGENIC ȘI LEZIONAL. **H.** pot fi produse prin creșterea cantității totale a sodiului din organism, fără o retenție proporțională de apă *(**H.** absolute)* sau prin scăderea marcată a cantității de apă, fără modificarea concomitentă a sodiului *(**H.** relative)*. **H. relative** sînt cel mai frecvent întîlnite. Acest lucru se datorează multiplelor modalități prin care se poate pierde apa din organism. Cauzele producerii **H.** relative sînt prezentate în tabelul 1. (pag. 111) *Scăderea aportului hidric* se produce prin alterarea mecanismului setei și deprivarea de apă. Alterarea mecanismului setei se întîlnește, de regulă, la persoanele în vîrstă, da-

torită tulburării funcționalității centrului nervos al setei, prin fenomene de ateroscleroză, compresiuni tumorale, traumatisme craniene etc. Consecința acestor modificări se reflectă în scăderea aportului de lichide. Deprivarea de apă apare în condițiile în care pacientul nu poate solicita aportul de apă (stări comatoase etc.) sau cînd necesarul cerut nu poate fi satisfăcut (persoane imobilizate la pat sau izolate, naufragiați, persoane pierdute în deșert). **H.** apar în aceste cazuri datorită persistenței pierderilor obligatorii de apă pe cale cutanată, digestivă, pulmonară și renală, în condițiile în care aportul este întrerupt. Observații făcute pe voluntari sau la indivizi pierduți în deșert relevă că omul poate supraviețui fără apă aproximativ 3—5 zile, perioada fiind cu atît mai scurtă cu cît pierderile sînt mai mari. Dacă sînt sub 10% din greutatea corporală sînt destul de bine tolerate. Deficitul hidric de peste 20% din greutatea corporală este, de obicei, urmat de sucombarea bolnavului. Cele mai importante cauze ale producerii **H.** relative sînt reprezentate de pierderile excesive de apă, și ea apare cu atît mai repede cu cît lichidul pierdut este mai hipoton. *Pierderea de apă pură* are loc pe cale cutanată și/sau pulmonară, prin procesul de perspirație (evaporarea apei din organism la suprafața de contact cu aerul). Cantitățile eliminate sînt mari în anumite condiții patologice. Față de 300—600 ml apă — cît se pierd în mod normal pe zi la suprafața pielii —, în stările febrile se ajunge ca volumul de apă eliminat să crească cu 300 ml pentru fiecare grad Celsius peste 37°. Pe cale pulmonară se pierd, în mod obișnuit, 200—400 ml/zi, la care se adaugă — în caz de hiperventilație — 150 ml/oră. Pierderea marcată a apei prin perspirație are importanță deosebită, întrucît nu se însoțește de o eliminare concomitentă de sare, ceea ce explică rolul acestei căi în constituirea **H.** Același lucru se poate realiza prin eliminarea unor cantități crescute de urină extrem de diluată, așa după cum se întîmplă în diabetul insipid. Fără a reprezenta o pierdere de apă pură, urina bolnavilor cu diabet insipid, eliminată în cantități mari, realizează, datorită osmolarității ei foarte reduse, modificări asemănătoare celor produse de pierderea lichidiană prin perspirație, în condiții patogenice. Dacă aportul hidric nu poate fi satisfăcut, prin eliminarea unui volum urinar crescut în 24 de ore (5—20 l/zi), se ajunge la constituirea **H.** În schimb, dacă pacientul își crește aportul de apă proporțional cu eliminările, balanța hidrică se păstrează — în majoritatea cazurilor — la valori normale. De asemenea, natremia se păstrează la valori apropiate de normal. Pierderea de apă pură sau aproape pură se însoțește de restrîngerea sectorului celular în mod proporțional. Aproape 2/3 din apa eliminată provine din spațiul celular și 1/3 din cel extracelular. Reducerea volumului plasmatic se face paralel cu restrîngerea sectorului interstițial. Cantitatea de apă plasmatică pierdută reprezintă 1/12 din totalul pierderilor hidrice. Deshidratarea apărută produce mărirea osmolarității extracelulare, ceea ce permite menținerea volumului lichidian în acest spațiu multă vreme. Astfel se explică păstrarea la valori apropiate de normal a tensiunii arteriale și raritatea instalării colapsului sau a șocului vascular. Pentru acest motiv, deshidratarea prin pierdere de apă pură trebuie avută în vedere la bolnavii hipernatremici, cu presiune arterială normală, osmolaritate urinară mai mare de 600 mOsm/l (exceptînd

Scanned with OKEN Scanner

diabetul insipid) şi care prezintă una din modalităţile de pierdere a apei descrise mai sus. **H.** se poate realiza şi prin *pierderea de lichide hipotone* (sub 300 mOsm/l). În condiţii de efort fizic intens şi temperatură a mediului ambiant ridicată, prin transpiraţie se pierde un volum de lichide de 10—15 l/zi. Osmolaritatea acestora este în jur de 130 mOsm/l. Prin arsuri, la nivelul suprafeţei cutanate afectate se elimină lichide hipotone. Acestea produc apariţia **H.** într-un ritm mai lent. Pierderile hidrice pe cale digestivă, prin vărsături, antrenează eliminări de lichide cu osmolaritatea în jur de 180 mOsm/l, iar prin diaree — lichide cu osmolaritatea în jur de 200 mOsm/l. Cînd pierderile sînt abundente pe aceste căi, osmolaritatea lichidului eliminat scade. Pentru a produce o **H.** este necesar ca diareea să fie suficient de intensă şi să dureze 48 de ore, fără o compensaţie hidroelectrolitică corespunzătoare, situaţie întîlnită în cazul enterocolitei acute, dizenteriei bacilare, holerei etc. Vărsăturile pot produce rareori o **H.** acută. Pierderile saline prin vărsături sînt din ce în ce mai mari, pe măsură ce sînt antrenate etaje inferioare ale tractului digestiv. Aspiraţia gastrică continuă permite, în condiţii fiziologice, eliminarea a 2,5 l de secreţie pe zi. În cazul dilataţiei acute a stomacului, prin aspiraţie se pot pierde pînă la 8 l/zi. Cantitatea de lichid eliminată pe zi printr-o fistulă pancreatică se ridică la peste 2 l, motiv pentru care, în lipsa unei înlocuiri corespunzătoare, se poate instala o **H.** Eliminările fiziologice de apă şi de electroliţi prin secreţiile gastrointestinale sînt reprezentate în tabelul 2. (pag. 112). Diureza osmotică reprezintă o altă modalitate de eliminare în exces a apei, în raport cu sărurile minerale. Acest aspect se observă în diabetul zaharat dezechilibrat metabolic, unde glucoza din urină reacţionează ca un diuretic osmotic. Pentru fiecare 85mg de glucoză pierdută prin urină se elimină cel puţin 1 ml de apă. Întrucît, în diabetul zaharat decompensat şi, mai ales, în coma diabetică, glicozuria poate atinge 100—200 g/24 ore şi chiar mai mult, se produce o eliminare importantă de apă. Acelaşi efect se obţine prin creşterea eliminărilor renale de uree, secundară aportului proteic exagerat sau perfuziei cu uree. În insuficienţa renală se măreşte disponibilitatea de uree pe unitate de nefron, care duce la realizarea unei diureze osmotice. Utilizarea unor substanţe medicamentoase, ca glicerolul sau manitolul, favorizează apariţia **H.** prin antrenarea unei mari cantităţi de apă pe cale urinară. Hipercalcemia şi hipopotasemia pot produce o alterare a procesului de concentrare a urinei. Acest fenomen este reversibil şi dispare după 1—12 săptămîni de la corecţia hidroelectrolitică. În hipercalcemie, scăderea concentraţiei urinare apare, clinic, la valori ale calcemiei care depăşesc cu puţin 11 mg%. În hipopotasemie, se întîmplă acelaşi lucru cînd deficitul total al organismului se ridică la 200—300 mEq. Mecanismul prin care se produce alterarea capacităţii de concentrare a urinii are la bază scăderea posibilităţii hormonului antidiuretic de a mări rezorbţia de apă la nivelul tubilor colectori. În plus, osmolaritatea medulară este diminuată, ceea ce sugerează un defect în funcţionarea contracurentului. În afara hipercalcemiei şi hipopotasemiei, alterarea capacităţii de concentrare a urinii reprezintă o modalitate timpurie de a diagnostica insuficienţa renală cronică (IRC). Poliuria din IRC este consecinţa eliminării unei anumite sarcini osmolare de către un rinichi cu o capacitate de con-

Scanned with OKEN Scanner

centrare mult diminuată. Pentru eliminarea substanţelor metabolice de deşeu, rinichiul insuficient trebuie să folosească un volum de lichid mai mare, ceea ce favorizează pierderile de apă din organism şi instalarea **H.** În siclemie, scăderea presiunii parţiale a oxigenului şi mărirea osmolarităţii medulare renale favorizează tromboza în vasele medulare, ceea ce alterează mecanismul de contracurent. În stadiile timpurii, capacitatea de concentrare a urinei poate fi restabilită prin instituirea transfuziilor de sînge. Cu timpul, modificările lezionale devin permanente, probabil datorită infarctelor medulare. Pierderea de lichide hipotone se însoţeşte de apariţia **H.** şi de schimbarea raportului hidric între diverse sectoare ale organismului. Deşi presiunea osmotică este mai mică decît cea realizată prin pierderile de apă pură, se observă o mai accentuată reducere a sectorului extracelular în cazul pierderii de lichide hipotone. În schimb, deşi hipertonicitatea plasmatică este puţin marcată, micşorarea sectorului intracelular nu este tot atît de evidentă ca în cazul pierderii de apă pură. Deoarece prin eliminarea de lichide hipotone se produce şi antrenarea de săruri minerale, creşterea tonicităţii plasmatice nu este proporţională cu pierderea hidrică. **H. absolute** sînt mai rar întîlnite. Cele mai frecvente cauze ce intervin în producerea lor sînt prezentate în tabelul 3 (pag. 112). *Intoxicaţia cu sare* este, în mod obişnuit, accidentală. Ea se produce fie după ingestia acută de sare, fie după perfuzarea unor soluţii hipertone de NaCl. Administrarea unei singure linguriţe de sare de bucătărie la un copil mic duce la creşterea natremiei cu 70 mEq/l. Din această cauză este uşor de înţeles cît de periculos este atunci cînd, în mod accidental, se utilizează sare în loc de zahăr la prepararea unor produse culinare. Tulburarea sensibilităţii gustative la unele persoane vîrstnice sau incapacitatea de a reacţiona a copiilor mici explică posibila ingestie de NaCl. Acelaşi lucru se poate întîmpla dacă unii naufragiaţi beau, din necesitate, apă de mare, în loc de apă potabilă. Ingestia unui litru de apă oceanică aduce un aport de 1 000 mOsm, ceea ce echivalează cu consumul unui litru de soluţie hipertonă de NaCl de 30 g/l. Administrarea unor cantităţi prea mari de dicarbonat de sodiu (pentru corecţia acidozelor) sau a unor soluţii saline hipertone (în scopul corecţiei unei pseudohiponatremii), fără a se urmări natremia, poate produce **H.** Un efect similar îl are folosirea accidentală a soluţiilor saline hipertone sau administrarea acestora intraamniotic (în scop abortiv). *Utilizarea sulfatului de sodiu* ca tratament de urgenţă în crizele hipercalcemice acute din hipertiroidismul primar poate fi însoţită de **H.**, uneori accentuată. *Dializa extrarenală*, dacă este întrebuinţată prin folosirea unui lichid dializant cu o compoziţie incorect calculată poate produce **H.** Un lichid prea bogat în sodiu poate duce la apariţia **H.** absolute. Pentru a preveni retenţia de sodiu în dializa peritoneală, concentraţia sodiului din soluţia dializantă nu trebuie să depăşească 115—120 mEq/l. Sustragerile importante de apă trebuie realizate progresiv, pe perioade lungi de timp, întrucît acestea pot duce la apariţia **H.** relative. Creşterea sodiului din organism mai poate să apară prin scăderea eliminării sale renale (glomerulonefrite, nefropatii obstructive) sau prin retenţia crescută sub influenţa hipersecreţiei corticosuprarenale sau a medicaţiei corticosteroide. **H.** nu depăşeşte în aceste situaţii 155 mEq/l. Hipertensiunea arterială malignă poate

Scanned with OKEN Scanner

produce creşterea natremiei datorită leziunilor vasculare intrarenale care, stimulînd hipersecreţia de renină-angiotensină, facilitează retenţia de sodiu. *Modificarea „homeostatului" hipotalamic*, în sensul reacordării sale la valori mai mari ale natremiei, reprezintă una dintre cauzele **H.** Deşi concentraţia sodiului plasmatic depăşeşte limitele normale, totuşi, pacientul nu prezintă senzaţie de sete. Semnele de deshidratare lipsesc. Secreţia de ADH este normală, ca şi răspunsul tubului renal la ADH. Substratul acestei rearanjări a „homeostatului" este reprezentat de leziuni variabile ale centrilor hipotalamohipofizari, responsabili de reglarea osmolarităţii plasmatice. Consecinţele acumulării rapide de sare în organism se reflectă într-o expansiune a lichidului din spaţiul extracelular şi într-o reducere a celui din sectorul intracelular. Acumularea acută de NaCl se face în spaţiul extracelular care, prin atragerea apei din celule, creşte mult volemia şi tensiunea arterială. În aceste condiţii există riscul constituirii edemului pulmonar acut. Dacă funcţia renală este bună şi se asigură o diureză eficientă, expansiunea de volum este parţial împiedicată să atingă valorile care pun viaţa în pericol. Concentraţia urinară a sodiului este, în aceste cazuri, foarte mare, depăşind 300 mEq/l, dar nu poate atinge valoarea celui din soluţia hipertonă de NaCl de 30 g/l, care este de 500 mEq/l. Aşa se explică retenţia sodică ce apare chiar în condiţiile în care funcţia renală nu este alterată. În faţa hipertonicităţii extracelulare, celulele reacţionează prin pierderea unei părţi din apa citoplasmatică, care este atrasă în spaţiul interstiţial. În felul acesta ele îşi micşorează dimensiunile. Cel mai vulnerabil organ la reducerea de volum este creierul, al cărui sistem vascular este strîns ataşat de calota craniană. Prin restrîngerea sa, substanţa nervoasă exercită o tracţiune asupra vaselor sangvine, care, dacă depăşeşte un anumit nivel, poate declanşa ruptura acestora. Astfel se certifică prezenţa hemoragiilor intracraniene ce apar după creşterea rapidă a osmolarităţii plasmatice. Dacă nu s-au produs rupturi vasculare în decurs de cîteva ore sau zile, creierul revine la dimensiunile iniţiale. Acest fenomen are loc în condiţiile în care în sectorul extracelular se menţin **H.** şi hiperosmolaritatea. Procesul reversibil, de revenire la dimensiunile iniţiale, în condiţiile păstrării **H.**, nu se produce şi în alte organe. În faţa stării de deshidratare, celulele nervoase, după o perioadă variabilă de timp, îşi recapătă osmolaritatea prin absorbţia de NaCl din interstiţiu şi prin elaborarea unor substanţe osmotic active la nivel citoplasmatic (osmoli idiogenici). Deşi unele dintre acestea încă nu au fost identificate, cea mai mare parte a lor este reprezentată de aminoacizi. Normalizarea volumului cranian a fost considerată ca un mecanism de protecţie. Cu toate acestea, creşterea osmolarităţii intracitoplasmatice poate fi consecinţa alterării celulare, a perturbării funcţiilor membranei, a degradării macromoleculelor intracelulare în componente mai mici sau a acumulării unor produşi intermediari ai metabolismului. Indiferent de explicaţie, creierul se poate apăra de pericolul hemoragiilor cerebrale în faţa creşterii gradate a **H.** prin mărirea treptată a dimensiunilor sale. Dacă **H.** se instalează în mod rapid, posibilităţile de adaptare ale creierului sînt depăşite şi se poate produce ruptura vaselor cerebrale. Normalizarea rapidă a **H.** sub tratament specific este responsabilă de apariţia edemului cerebral. Constituirea acestuia are loc

Scanned with OKEN Scanner

în urma scăderii osmolarității plasmatice, a cărei reducere este cu mult mai accelerată decît cea realizată la nivelul celulelor cerebrale. Acestea își mențin o osmolaritate intracitoplasmatică relativ ridicată, datorită scăderii mai lente a osmolilor idiogeni. În felul acesta, apa din spațiul interstițial este atrasă în celulele nervoase care se hiperhidratează. Din această cauză, normalizarea terapeutică a **H.** trebuie făcută progresiv, pentru a permite creierului să-și reducă în mod gradat osmolaritatea intracelulară. DIAGNOSTIC CLINIC. Indiferent de tipul etiopatogenic, **H.** prezintă, ca manifestare comună, semnele și simptomele deshidratării hipertonice. Cel mai important simptom al bolnavilor cu **H.** este reprezentat de sete. Aceasta este intensă și apare timpuriu, la o pierdere de 2% din apa organismului. Pielea este uscată, cu elasticitate scăzută și prezintă cute în regiunea articulațiilor. Turgorul său obișnuit dispare, mai ales la nivelul abdomenului (cuta pielei persistă un timp mai îndelungat decît normal). Într-o fază mai înaintată, tegumentele devin palide, uneori cenușii și chiar cianotice. Buzele, mucoasa bucală și limba sînt uscate, roșii, fisurate, iar deglutiția devine imposibilă. Țesutul subcutanat este foarte avid de apă. Acest lucru se poate constata prin efectuarea probei de resorbție a bulei de apă. Bula formată dispare aproape instantaneu. De asemenea, viteza cu care se absoarbe o perfuzie de ser fiziologic în piele indică gradul ridicat de hipertonie hipernatremică interstițială. Secrețiile salivare, lacrimale și sudoripare scad. Ritmul respirator devine neregulat, îmbrăcînd uneori un aspect acidozic. Semnele nervoase sînt multiple, mai ales în **H.** mari. Ele se manifestă prin neliniște, somnolență, apatie, privire fixă, tragică, cu trăsăturile feței crispate. Apare hipertonia musculaturii, exprimată prin redoare, rigiditate și spasme. Reflexele osteotendinoase sînt exacerbate. Perioadele de iritabilitate alternează cu stările letargice, care pot ajunge pînă în stadiul de comă profundă. Febra este o manifestare frecventă a deshidratării hipertone hipernatremice. Manifestările clinice apar rapid, cînd osmolaritatea plasmatică crește, cu mai mult de 40 mOsm/kg-corp, în interval de cîteva ore. În formele în care **H.** atinge valori mari, instalate într-un timp scurt, există riscul apariției leziunilor hemoragice cerebrale. Acestea se localizează atît în spațiile durale sau subarahnoidiene, cît și în interiorul masei cerebrale sau al ventriculilor. Manifestările clinice depind de zona afectată. Ca simptome generale se remarcă starea de neliniște, creșterea tonusului muscular, hiperreflectivitatea osteotendinoasă, miocloniile, convulsiile și coma. Incidența convulsiilor în **H.** acute este direct proporțională cu concentrația plasmatică a sodiului. Cînd valoarea acestuia este sub 158 mEq/l, frecvența convulsiilor este doar de 10%, pentru a se ridica la 70% în cazurile în care creșterea este peste 158 mEq/l. Uneori, prezența hipodipsiei asociată **H.** poate fi asimptomatică, chiar dacă natremia atinge valori cuprinse între 170—180 mEq/l. În formele de **H.** relative se constată, în afara semnelor de deshidratare celulară, manifestări care țin de reducerea volemiei: hipotensiune ortostatică, colaps, stări de șoc, oligurie. Prezența hipotensiunii ortostatice și a natremiei ușor crescute (160—165 mEq/l) sugerează faptul că **H.** s-a constituit în urma pierderii de lichide hipotone, cu care a fost eliminată și o parte din capitalul sodic al organismului. În cazul pierderii de apă,

Scanned with OKEN Scanner

pură, hipotensiunea, colapsul și șocul apar foarte rar și numai în cazurile extreme, întrucît natremia ridicată menține volemia în limite relative. Oliguria se întîlnește în toate situațiile hipernatremice avansate, exceptînd cazurile de diabet insipid sau de diureză osmotică. În situațiile din urmă, pacientul prezintă polidipsie, poliurie și nicturie. În diabetul insipid neurogen se observă predilecția bolnavului spre a bea apă foarte rece, ceea ce nu se întîlnește în celelalte tulburări poliurice. Stările de colaps sau de șoc apar doar în cazurile cînd cantitatea pierdută este foarte mare. Menținerea timp îndelungat a valorilor tensionale în limite compatibile cu viața se datorește presiunii osmotice exercitate de concentrația crescută a natremiei. Semnele depleției de volum (hipotensiunea arterială, colabarea venelor de la baza gîtului etc.) sînt mai evidente în cazul pierderii lichidelor hipotone, decît în cazul pierderii de apă pură. Acest lucru se datorește faptului că, în situația pierderii de apă pură, deficitul lichidian se realizează în proporție de 2/3 din apa intracelulară, pe cînd în cazul pierderii de lichide hipotone, deficitul hidric provine îndeosebi din apa extracelulară, ceea ce afectează volemia. **H.** care evoluează cu creșterea lichidului extracelular se manifestă prin semnele și simptomele supraîncărcării de volum: edeme, hipertensiune arterială, dispnee, turgescența jugularelor, hepatomegalie, astenie, cefalee etc. Cînd aceste **H.** afectează persoanele în vîrstă sau cu cardiopatii cronice, se poate declanșa edemul pulmonar acut. De asemenea, la valori mari tensionale se instalează encefalopatia hipertensivă ce se manifestă prin semne de suferință difuză a encefalului — cefalee, vărsături —, tulburări ale acuității vizuale, mioclonii, convulsii, alterarea mai mult sau mai puțin marcată a conștienței, cît și prin semne de localizare a suferinței cerebrale, ca hemiplegia, afazia, amauroza. DIAGNOSTIC PARACLINIC ȘI DE LABORATOR. **Examenul sîngelui.** Osmolaritatea plasmatică poate fi măsurată prin determinarea punctului crioscopic. La osmolaritatea normală, de 290 mOsm/kg H_2O (310 mOsm/l plasmă), punctul crioscopic plasmatic este de −0,56, ± 0,01°. Pentru fiecare 5,4 mOsm, punctul crioscopic scade cu o sutime de grad. Osmolaritatea plasmatică poate fi și calculată, pe baza concentrației plasmatice a sodiului, glucozei și ureei, după următoarea formulă:

$$\text{mOsm/l} = (\text{Na mEq/l} + 10)\cdot 2 + \frac{\text{glucoză (mg/l)}}{180} + \frac{\text{uree (mg/l)}}{60}.$$

Valorile obținute ajută la aprecierea contextului clinic în care evoluează **H.** *Electroliții plasmatici*, îndeosebi sodiul, clorul, potasiul, calciul, sînt utili pentru stabilirea diagnosticului. Pe baza creșterii sodiului plasmatic se poate stabili existența **H.** și gravitatea acesteia. Se deosebesc trei tipuri de **H.** medii (150—165mEq/l), mari (165—175 mEq/l) și extreme (>175 mEq/l). Cl^- este de asemenea crescut. Hipercalcemia și hipopotasemia reprezintă condiții etiologice care favorizează constituirea **H.** Scăderea potasiului plasmatic are drept consecință scăderea eficacității antidiuretice a vasopresinei. Totodată, orice deshidratare moderată sau avansată se însoțește de depleție potasică. *Hemoconcentrația* este evidentă în formele de **H.** constituite prin pierdere de lichide. Ea se manifestă îndeosebi prin creșterea hematocritului și a hemoglobinei. La acestea se adaugă mărirea proteinemiei, lipemiei și

Scanned with OKEN Scanner

glicemiei (chiar în absența diabetului). *Glicemia* este crescută în deshidratările importante, atingînd valori cuprinse în jur de 200 mg sau chiar mai mult, într-un procent de 20% din cazuri. Apariția hiperglicemiei se datorează existenței unui diabet latent, evidențiat în urma stressului inițiat de boala de bază, sau scăderii fluxului sangvin pancreatic în urma alterării hemodinamicii sistemice. Hemoconcentrația excesivă poate explica doar creșterea ușoară a glicemiei pînă la valori cu puțin mai mari decît 120 mg%. *Azotemia* este de regulă crescută, indicînd o insuficiență renală funcțională și un catabolism endogen accentuat. **Examenul de urină.** *Osmolaritatea urinară* atinge, în general, valori de peste două ori mai mari decît ale osmolarității plasmatice. Dacă funcția renală este normală, ea ajunge la niveluri maxime, cuprinse între 800—1 400 mOsm/kg. În prezența **H.**, dacă osmolaritatea urinară este mai mică decît 800 mOsm, există — cu mare probabilitate — un defect în eliberarea ADH sau în acțiunea acestuia asupra rinichiului. Administrarea exogenă a hormonului antidiuretic crește osmolaritatea urinară cu peste 50%, în situațiile în care secreția lui este alterată. La aceasta se adaugă și reducerea volumului diurezei. Influența vasopresinei asupra osmolarității urinare este redată în tabelul 4 (pag. 113). În **H.** esențială, valoarea osmolarității urinare este variabilă și depinde de gradul de hidratare. Dacă există restricție de apă, crește osmolaritatea urinară, iar dacă există un aport crescut de lichide, aceasta scade. Osmolaritatea urinară poate da informații și asupra gradului de insuficiență renală cronică, a cărei poliurie facilitează instalarea **H.** Astfel, pe măsură ce capacitatea de concentrare a rinichiului se alterează, osmolaritatea urinară se reduce, ajungînd, în fazele avansate, izotonică sau chiar hipotonică față de cea a plasmei. *Sodiul urinar* este scăzut (sub 10 mEq/l), în majoritatea cazurilor. Hiponatriuria este consecința fie a scăderii marcate a fluxului sangvin renal și a filtrării glomerulare, fie a unui hiperaldosteronism secundar, care pare, totuși, că nu intervine decît în mod cu totul excepțional. *Capacitatea de concentrare a rinichiului* este normală în cazul încărcării exagerate cu sare, al pierderii de apă, cît și în hipodipsia primară. **Examenul sîngelui.** *Echilibrul acidobazic* este modificat în mod variabil, de obicei atingîndu-se variații moderate ale acestuia. Acidoza metabolică reprezintă principala tulburare acidobazică din cursul deshidratărilor hipertone. Ea apare datorită pierderii de valențe alcaline prin intestin, trecerii în celule a unei părți importante a Na^+, diluției dicarbonatului plasmatic de către lichidul intracelular. Concentrația acizilor organici în sînge crește întotdeauna, atingînd valori de 2—4 ori mai mari decît cele normale. Uneori se supraadaugă și acidul lactic, datorită hipoxiei tisulare. **Puncția rahidiană** evidențiază, în cazul apariției hemoragiilor cerebrale, aspectul sangvinolent al lichidului cefalorahidian. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face atît între formele clinice ale acestora, cît și între deshidratarea hipertonă și cea hipotonă. **H.** absolută se diferențiază de cele relative prin criteriile prezentate în tabelul 5 (pag. 113). În cadrul **H.** relative există deosebiri între cele produse prin pierdere de apă pură și cele produse prin pierdere de lichide hipotone. În ultimul caz, volumul extracelular este mai redus. tensiunea arterială mai scăzută si natremia mai mică. De asemenea, depleția de volum se face prin

Scanned with OKEN Scanner

pierdere de lichide hipotone prin arsuri, diaree, vărsături etc., pe cînd eliminarea de apă pură se face prin perspiraţie şi polipnee. Diferenţierea deshidratării hipertone (prin **H.**) de cea hipotonă se face ţinînd seama că în al doilea caz există hiponatremie, hipoosmolaritate şi lipseşte setea. EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. Evoluţia este favorabilă, cînd tratamentul este aplicat corect, la timp, şi cînd factorii favorizanţi sînt îndepărtaţi. Conservarea mecanismului setei este esenţială pentru menţinerea concentraţiei natremiei la niveluri apropiate de normal. În absenţa unui aport adecvat de apă, **H.** relative devin manifeste. Există posibilitatea vindecării spontane, atunci cînd factorii declanşatori dispar, iar consumul de lichide este păstrat. Dacă se menţin anumite condiţii favorizante, există tendinţa la recidivă, chiar dacă terapeutic s-a obţinut o bună echilibrare hidroelectrolitică. Prognosticul deshidratărilor hipertone este considerat a fi bun, în cazurile necomplicate şi la care tratamentul este aplicat precoce şi corect, rămînînd în schimb sever, în cazurile complicate sau la care nu este posibilă aplicarea tratamentului cauzelor care au declanşat procesul patologic. În această din urmă situaţie mortalitatea este mai mare, în ciuda tuturor eforturilor terapeutice. În absenţa tratamentului adecvat, **H.** poate evolua spre forme severe, care se manifestă prin: colaps, şoc, leziuni hemoragice cerebrale, edem cerebral şi pulmonar, insuficienţă cardiacă congestivă, hipertensiune arterială malignă şi tromboze vasculare. În cazul în care, datorită evoluţiei grave sau îndelungate, a apărut una din complicaţiile amintite, este posibil ca înlăturarea cauzei şi aplicarea unui tratament corect să nu mai fie capabile să împiedice evoluţia fatală a bolii. Cele mai periculoase sînt complicaţiile nervoase (care duc la moarte), prin alterarea mecanismelor centrale de control ale homeostaziei organismului. Dintre acestea, mai frecvent este afectată funcţia respiratorie prin interesarea lezională a trunchiului cerebral. În unele cazuri, în care chiar dacă s-au instalat complicaţii grave (hemoragie cerebrală etc.), aplicarea unui tratament corect poate să ducă la recuperarea bolnavului — de obicei, aceasta se obţine cu preţul unor sechele importante. Complicaţiile infecţioase sînt destul de frecvente. Ele survin adesea pe un teren cu o reactivitate modificată de alterările biologice impuse de **H.** La rîndul lor, ele pot agrava deshidratarea, favorizînd pierderea unor cantităţi suplimentare de lichide. TRATAMENT. **Repausul la pat** este indicat în toate **H.** care prezintă o evoluţie severă. În formele medii, el este relativ, pacientul trebuind însă să evite efectuarea de eforturi fizice. Durata repausului la pat este în funcţie de timpul necesar reechilibrării hidroelectrolitice, în mod eficient. De regulă, acest lucru se realizează în 48—72 de ore. În convalescenţă sînt interzise eforturile fizice intense. **Regimul alimentar şi aportul hidric.** Dieta pacienţilor cu **H.** implică o restricţie sodică importantă. Se folosesc laptele şi brînza desodată, orice carne proaspătă (150 g/zi) preparată fără sare, sau peşte alb de apă dulce, pîinea, orezul, macaroanele fără sare, untul nesărat, uleiul, smîntîna, dulciurile şi unele legume. Sînt interzise alimentele sărate: cărnurile sărate şi afumate, peştele oceanic, ouăle, pîinea, laptele, brînza, pastele făinoase sărate, sfecla, ţelina, varza creaţă, conopida, castraveţii, ceapa, usturoiul, fasolea uscată, mazărea uscată, ciupercile, ridichile, varza acră cu sare. După normali-

Scanned with OKEN Scanner

zarea concentrației sodiului plasmatic, dacă factorii favorizanți ai **H.** persistă, regimul hiposodat se păstrează pînă la înlăturarea cauzelor hipernatremiante. Pentru a se evita pierderea de apă pe cale renală, o dată cu eliminarea substanțelor toxice rezultate din metabolismul proteic, este necesar a se evita hipercatabolismul compușilor azotați. Aceasta se poate realiza numai prin asigurarea a cel puțin 200 g de glucide în 24 de ore, care pot evita o cataboliare proteică mai mare de 40 g proteine (minimul de consum ce nu poate fi evitat). Ulterior, dieta se stabilește în funcție de starea clinică individuală. Aportul de lichide este reglat de senzația de sete. Prin asigurarea unei hidratări eficiente se împiedică sau se elimină apariția manifestărilor clinice ale **H.** Dacă starea generală a bolnavului este alterată, se preferă utilizarea căii parenterale pentru administrarea de lichide. Cantitatea întrebuințată depinde de deficitul hidric existent, care poate fi cuprins între 3—10 l. Se utilizează, drept soluții hidratante, serul fiziologic îndoit cu apă distilată și glucoză 5%. Aceasta din urmă are avantajul că aduce apă fără electroliți într-un lichid ușor hipoton. Apa distilată nu poate fi folosită singură în administrarea intravenoasă, întrucît produce hemoliză. **Tratamentul curativ.** Hipertonicitatea plasmatică spre care se îndreaptă corecția terapeutică nu reprezintă decît una dintre numeroasele aspecte ale tratamentului **H.** Anumite afecțiuni concomitente, cît și unele tulburări electrolitice și acidobazice impun o atentă ierarhizare a etapelor tratamentului și o apreciere exactă asupra priorității terapeutice a deshidratării hipertonice. *Deficitul hidric* este dat de volumul lichidian pierdut de organism sub acțiunea factorilor spolianți. Aprecierea sa se face după criterii clinice (au o valoare mai largă) și după anumite formule de calcul. Interpretarea rezultatelor are loc prin prisma datelor anamnestice privind factorii etiologici. Astfel, în cazul pierderii de lichide prin tahipnee, perspirație cutanată (în stări febrile) sau diabet insipid avansat, se elimină apă pură. Stabilirea deficitului hidric se face în acest caz prin utilizarea următoarei formule: deficitul hidric (l) = 0,6 × greutatea corporală (kg) $\times \left(1 - \frac{140}{\text{Natremia actuală}}\right)$.

Aprecierea pe această cale a cantității de lichide pierdute are un grad de inexactitate, întrucît nu ține seama de micile pierderi saline inevitabile. **H.** produse prin transpirații excesive, diaree, vărsături, poliurie se datoresc eliminării de lichide hipotone. Aceasta implică întotdeauna un deficit electrolitic mai important decît cel realizat prin pierderea de „apă pură". Din aceste considerente, creșterea tonicității plasmatice nu este proporțională cu volumul lichidian îndepărtat, iar utilizarea formulei de calcul de mai sus nu dă o imagine reală asupra amplitudinii deficitului hidric real. Pentru aprecierea cantității de apă eliminate se apelează, în acest caz, la criteriile clinice. Astfel, în deshidratările ușoare, manifeste doar prin sete, se apreciază că deficitul hidric este estimat la 1 400 ml. Dacă pacientul prezintă sete intensă, mucoasa bucală uscată și oligurie, deficitul hidric este în jur de 4 200 ml. În cazul apariției tulburărilor nervoase (apatie, confuzie, delir), gradul de deshidratare este foarte marcat, indicînd o pierdere de lichide de aproape 5 000—10 000 ml. Dacă **H.** este produsă prin ingestie crescută de sare, administrarea accidentală de soluții saline hipertone, corticoterapie, atunci aprecierea deficitului hidric

Scanned with OKEN Scanner

se face prin întrebuinţarea unei alte formule de calcul: deficitul hidric (l) = 0,6 × greutatea corporală (kg) ×

$$\times \left(\frac{\text{(Natremia actuală}}{140} - 1 \right).$$

Din punct de vedere practic, această formulă de calcul este utilă doar în stadiile precoce ale încărcării saline. Pierderile ulterioare de apă şi NaCl prin urină reduc în mod semnificativ aprecierea necesarului hidric real după formula de mai sus. *Modalităţile de hidratare.* Alegerea soluţiei de rehidratare se face ţinînd seama de faptul că aceasta trebuie să fie hipotonă şi să nu crească aportul de sodiu. Acest lucru se poate efectua folosind apa simplă sau soluţiile glucozate hipotone şi izotone. În ultima etapă a rehidratării se poate utiliza şi serul fiziologic. Apa simplă reprezintă cea mai la îndemînă modalitate de rehidratare a bolnavilor a căror **H.** a fost produsă prin pierderea de apă pură. Ea poate fi utilizată numai pe cale orală. Administrarea sa intravenoasă (apă distilată) este periculoasă, întrucît produce hemoliză intravasculară, prin scăderea bruscă a osmolarităţii plasmatice care, în condiţiile menţinerii unei osmolarităţi intraeritrocitare crescute, favorizează hidratarea exagerată şi liza hematiilor. Administrarea orală a apei are avantajul că nu duce la perturbarea rapidă a osmolarităţii plasmatice, datorită echilibrării „osmolare", a lichidului ingerat, la nivelul mucoasei intestinale şi al ficatului. În felul acesta, în circulaţia posthepatică este eliberat un lichid cu o osmolaritate ce înlătură variaţiile brutale ale presiunii osmotice sangvine. Din păcate, starea precară a bolnavilor (comatoşi sau subcomatoşi) nu permite ingestia de apă. Se poate utiliza, atunci cînd abordarea parenterală nu este posibilă, administrarea apei pe sondă nazogastrică. La copii este utilă clisma cu apă simplă. Soluţia glucozată hipotonă (soluţie de glucoză 5%, diluată în proporţie egală cu apă distilată) rămîne lichidul cel mai utilizat în terapia deshidratării hipertone hipernatremice. Ea poate fi folosită şi în cazul asocierii **H.** cu o glicemie mai ridicată, cu condiţia ca, la fiecare 2 g din soluţia de glucoză, să se facă corecţia cu 1 unitate de insulină ordinară. Soluţia glucozată izotonică 5% (de fapt, uşor hipotonică, avînd o osmolaritate de 275 mOsm/l) este utilizată, ca şi cea hipotonică, în terapia **H.** absolute. Acest lucru se datorează faptului că încărcătura osmotică adusă de soluţia de glucoză fiind tranzitorie (este rapid metabolizată), pune la dispoziţia organismului un aport de apă pură, ceea ce diminuă în mod sensibil natremia. Serul fiziologic este mai puţin folosit. Indicaţia sa majoră o reprezintă deshidratările hipertone care au ajuns în stare de şoc sau colaps. Prin faptul că este hipotonic faţă de osmolaritatea plasmatică hipernatremică, se realizează şi uşoară tendinţă de scădere a tonicităţii extracelulare. Singurul inconvenient este faptul că aduce o încărcătură osmotică stabilă care creşte capitalul electrolitic al organismului şi poate agrava **H.** De aceea, el este întrebuinţat de multe ori sub forma soluţiei saline hipotone (4,5 g/l; 154 mOsm/l). Soluţiile saline nu se utilizează la pacienţii cu insuficienţă renală şi insuficienţă cardiacă congestivă, cît şi la cei la care **H.** se produce prin intoxicaţie cu sare. După normalizarea natremiei, restabilirea capitalului hidroelectrolitic se realizează prin perfuzii cu soluţie de ser fiziologic. Întrucît, pe lîngă deficitul de apă, la 2—3 ore de la începutul tratamentului se ob-

Scanned with OKEN Scanner

servă, de cele mai multe ori, o scădere a potasiului plasmatic, este necesară adăugarea, la soluţiile de perfuzie, a clorurii de potasiu, în raport cu mărimea deficitului. Cantitatea de lichide ce se administrează este apreciată în funcţie de deficitul hidric calculat şi de pierderile fiziologice sau patologice, care survin în perioada de echilibrare. Eliminările fiziologice de apă sînt în jur de 2 000 ml/zi. Peste deficitul hidric calculat se adaugă, ca pierderi suplimentare (rezultate din febră, hiperventilaţie etc.), încă 3000—4000 ml/zi, la care se adună şi eliminările hidrice patologice (vărsături, poliurie, diaree, fistule digestive etc.). Lichidele de rehidratare sînt administrate oral, intravenos şi subcutanat. În urgenţe se impune folosirea căii parenterale. Cel mai frecvent folosită este calea intravenoasă. Ritmul de perfuzie trebuie să fie lent, pentru a se evita scăderea rapidă a **H.** şi a hiperosmolarităţii. Uneori, din dorinţa de a se realiza o absorbţie lentă, la bolnavii cu afecţiuni cardiace, se recurge la rehidratarea pe cale subcutanată. În felul acesta se asigură o reducere progresivă a natremiei, fără a exista pericolul unei supraîncărcări volemice, dacă funcţia renală este normală. În administrarea de lichide pe cale subcutanată se recomandă ca acestea să fie izotone cu plasma şi să nu fie glucozate. Dacă lichidul este hiperton, pe lîngă faptul că devine iritant pentru ţesuturi, fiind practic imposibil de suportat, poate să scadă în mod tranzitoriu volumul plasmatic. Aceasta se datoreşte creării hipertoniei subcutanate, care favorizează trecerea apei din compartimentul vascular spre cel interstiţial, agravînd astfel evoluţia cazurilor de deshidratare şi hipotensiune. Administrarea soluţiilor glucozate 5% subcutanat nu este indicată, întrucît gradientul de difuziune al glucozei dinspre interstiţii spre plasmă este mai lent decît al sodiului plasmatic înspre interstiţiu. În felul acesta se creează, subcutanat, o hipertonie temporară faţă de plasmă, care atrage lichidul din sectorul vascular. În condiţiile de deshidratare cu o volemie deja scăzută se produce o diminuare suplimentară, ce poate fi periculoasă. Indiferent de căile de rehidratare folosite, în primele 24 de ore se acoperă doar jumătate din deficitul hidric calculat, la care se adaugă pierderile renale şi extrarenale ce au loc în această perioadă de timp. Restul deficitului se acoperă în următoarele zile. Un indicator preţios al momentului în care cea mai mare parte a deficitului a fost înlocuită este restabilirea diurezei. *Corectarea tulburărilor acidobazice.* Deshidratările hipertone se asociază frecvent cu acidoza metabolică. Se folosesc, drept soluţii alcalinizante, THAM-ul şi serul alcalin hipoton (5 g NaCl + + Na_2CO_3 5g + 1 000 ml apă distilată). Întrucît serul alcalin produce o reducere lentă a acidozei, evitînd riscul apariţiei edemului cerebral, se preferă a fi utilizat în practica medicală. Singurul inconvenient adus de acesta în terapia acidozelor ce însoţesc **H.** este reprezentat de aportul suplimentar de sodiu. THAM-ul (30 mEq NaCl/l + 5 mEqKCl/l) pare a fi cel mai indicat în hipernatremii, întrucît cantitatea de sodiu adusă la cantităţile de soluţie care se utilizează este foarte mică comparativ cu celelalte soluţii alcalinizante. În lipsa THAM-ului, dacă acidoza nu este atît de mare încît să pună în pericol viaţa bolnavului, este de preferat a se începe rehidratarea. Paralel cu scăderea

Scanned with OKEN Scanner

natremiei se pot adăuga, cu prudență, sub controlul concentrației sodiului plasmatic, cantități repetabile, de 250 ml din soluțiile alcalinizante hipotone THAM-ul se folosește în cantități medii de 250 ml (75 mEq). Se administrează cîte 50—100 ml, alternînd cu soluțiile de rehidratare. *Supravegherea evoluției* sub tratamentul de rehidratare și reechilibrare electrolitică și acidobazică se face în mod continuu. Conduita terapeutică este individualizată de la caz la caz. Urmărirea clinică a bolnavilor cu H. implică: bilanțul hidric și electrolitic (sodiu, potasiu), dinamica osmolarității plasmatice, diureza, echilibrul acidobazic, tensiunea arterială, pulsul și starea contractilității cardiace (clinic și electrocardiografic). Se recomandă ca, periodic, tratamentul să fie întrerupt pentru realizarea bilanțului clinicobiologic și efectuarea eventualelor corecții. Acest lucru este necesar, întrucît într-un interval mai mic de 24 de ore, pot apare mari variații ale constantelor biologice, ce devin periculoase cînd depășesc anumite limite. *Complicațiile postterapeutice.* Scăderea bruscă a sodiului și osmolarității plasmatice în urma rehidratării hipotone prea rapide poate să ducă la apariția edemului cerebral. Întrucît echilibrarea osmotică intracelulară se face cu o anumită latență față de celelalte sectoare hidroosmolare, orice scădere bruscă a tonicității plasmatice poate fi urmată de migrarea rapidă a apei înspre creier. Deoarece acesta se găsește situat într-o calotă inextensibilă, apar fenomene de hipertensiune intracraniană. De aceea, reducerea natremiei este prudent a fi făcută fără a se depăși 10 mEq/h, ceea ce corespunde unei scăderi a osmolarității plasmatice cu aproape 20 mOsm/l. Hemoliza intravasculară reprezintă o altă complicație postterapeutică. Ea apare în condițiile în care se administrează lichide hipotone pe cale intravenoasă, într-un ritm accelerat și în cantitate mare. Același lucru se poate întîmpla în cazul folosirii accidentale a apei distilate pe cale i.v. Suprasolicitarea volemică a cordului este urmarea rehidratării masive și rapide, i.v., a persoanelor vîrstnice și a celor cu cardiopatie cronică. În aceste condiții există manifestări de insuficiență cardiacă congestivă, care pot culmina cu edem pulmonar acut. De la caz la caz se impune sistarea perfuzării și introducerea diureticelor și tonicardiacelor. Pe de altă parte, dacă se dă dovadă de prudență excesivă în rehidratarea organismului, se pot prelungi tulburările electrolitice și acidobazice, care au consecințe negative chiar asupra cordului. *Aspecte terapeutice particulare.* **H.** produse prin pierderi de apă pură beneficiază de administrarea de apă în cantități apreciate prin formula de calcul dată. Se pot utiliza căile orală, nasogastrică, intravenoasă și subcutanată. Se administrează apă simplă sau glucoză 5%, dizolvată în părți egale cu apă distilată. Dacă nu este sigur că pierderile hidrice se datoresc exclusiv eliminării de apă, atunci se poate folosi combinația dintre glucoză 5% și ser fiziologic, în proporție de 3/4 și respectiv 1/4. Ritmul de perfuzie este lent, cu excepția cazurilor cînd există semne severe

Scanned with OKEN Scanner

de hipertonicitate. Necesarul de lichide se completează în primele 24 de ore pe jumătate, urmînd a fi definitivat în următoarele 24—48 de ore. În toate cazurile se aplică și tratamentul etiologic (scăderea febrei, a tahipneei, substituirea hormonului antidiuretic în diabetul insipid). **H.** produse prin pierdere de lichide hipotone beneficiază, în cazul în care s-a instalat starea de șoc sau colaps, de administrarea serului fiziologic. Reducerea severă a tensiunii arteriale este mult mai periculoasă decît hipertonicitatea plasmatică. Din această cauză, obiectivul terapeutic inițial este restabilirea volemiei, care se obține, mai constant, prin folosirea de ser fiziologic, decît de soluții glucozate. După dispariția semnelor de colaps, se pot întrebuința soluțiile de rehidratare hipotone. Se preferă amestecul, în părți egale, dintre apă distilată și ser fiziologic, întrucît se aduce și un aport de sodiu — necesar completării rezervelor parțial reduse prin eliminarea lichidelor biologice hipotone. Întreaga corecție a hipertonicității plasmatice trebuie făcută gradat. De asemenea, se aplică tratamentul etiologic al circumstanțelor care au declanșat apariția **H.** (combaterea vărsăturilor, diareei, poliuriei etc.). **H.** absolute și, îndeosebi, cele produse prin intoxicația cu sare sînt deosebit de periculoase, prin riscul supraîncărcării volemice. De aceea, alături de întrebuințarea soluțiilor glucozate izo- sau hipotone, se folosește furosemidul care, în afara reducerii volumului circulator, crește eliminarea de sare. În timpul terapiei diuretice poate apare o creștere a tonicității plasmatice, întrucît apa se elimină urinar în cantități mai mari decît sodiul. Dozele de furosemid variază în funcție de gravitatea **H.** și de semnele de supraîncărcare volemică, în general fiind cuprinse între 40—300 mg. Atunci cînd eliminarea salină nu este suficientă prin diuretice, punîndu-se în pericol viața bolnavului, se apelează la dializa peritoneală sau la hemodializă. De asemenea, este necesară a se efectua terapia etiologică a **H.** absolute.

Tabelul 1

Etiologia hipernatremiilor relative

A. Scăderea aportului de apă 1. Alterarea mecanismului setei 2. Deprivare de apă
B. Creșterea eliminărilor de apă 1. Pierderi cutanate și pulmonare: a) șoc caloric b) transpirații excesive c) arsuri d) polipnee 2. Pierderi digestive: a) diaree b) vărsături c) aspirație gastrică sau intestinală, fistule digestive

continuare tabelul 1

3. Pierderi renale:
   a) diabet insipid
   b) diabet insipid nefrogenic
   c) insuficienţă renală
   d) hipopotasemie, hipercalcemie
   e) diureză osmotică indusă de manitol, glucoză, uree
   f) diureza osmotică din diabetul zaharat dezechilibrat
   g) siclemie

Tabelul 2

Eliminări de apă şi de electroliţi prin secreţii gastrointestinale

Lichid	Vol (ml/24 h)	Na	K	Cl
Plasmă sangvină		135–145	3,5–5,5	98–106
Suc gastric	2 500	8–120	1–30	8– 55
Bilă	700–1 000	134–156	3,9–6,3	83–110
Suc pancreatic	1 000	113–153	2,6– 7,4	54– 95
Suc intestinal	3 000	72–120	3,5–6,8	69–127
Fecale	100	<10	<10	<15

Tabelul 3

Etiologia hipernatremiilor absolute

A. Aport de NaCl crescut faţă de eliminări
   1. Intoxicaţie cu sare
   2. Alimentaţie pe sondă nazogastrică
   3. Alimentaţie parenterală îndelungată
   4. Perfuzii cu soluţii saline hipertone
   5. Transfuzii de sînge (cantităţi mari)
   6. Dializă extrarenală

B. Eliminare de NaCl scăzută faţă de aport
   1. Glomerulonefrită acută şi cronică
   2. Anurii de origine tubulară
   3. Insuficienţă renală cronică
   4. Hiperfuncţie corticosuprarenală
   5. Tratament cu corticosteroizi
   6. Hipertensiune arterială malignă

C. Modificarea „homeostatului" hipotalamic

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4

Efectul vasopresinei asupra osmolarității urinare, la pacienții cu hipernatremie

Osmolaritate urinară	Răspunsul la vasopresină
<300 mOsm/kg	
Diabet insipid neurogen (CDI)	+
Diabet insipid nefrogen (NDI)	−
300—800 mOsm/kg	
Depleție de volum în CDI	+
CDI parțial	+
NDI parțial	−
Diureză osmotică	−
>800 mOsm/kg	
Încărcare excesivă cu sare	−
Hipodipsie primară	−
Pierdere de apă pură	−
Variabilă	
Hipernatremie esențială	variabil

Tabelul 5

Diagnostic diferențial între hipernatremiile absolute și relative

	HiperNa⁺ absolute	HiperNa⁺ relative
Etiologie	Intoxicații cu sare, perfuzii cu soluții saline hipertone, corticoterapie, glomerulonefrită acută sau cronică etc.	Polipnee, transpirații, arsuri, diaree, vărsături, diabet insipid etc.
Patogenie	Creșterea sodiului total din organism	Scăderea capitalului hidric
Vol. extracelular	crescut	scăzut
Tensiune arterială	crescută	scăzută
Complicații	edem pulmonar edem cerebral insuficiență cardiacă	șoc colaps
Natremie	foarte crescută	crescută

Scanned with OKEN Scanner

HIPERPOTASEMIE (H.), creştere a concentraţiei plasmatice a potasiului peste 5 mEq/l. CADRUL ETIOPATOGENIC. În practica medicală se întîlnesc două tipuri de **H.**, şi anume, una falsă *(pseudohiperK+)* şi una reală (**H.** *propriu-zisă*). **PseudohiperK+** este dată de ridicarea concentraţiei potasiului în serul recoltat, fără ca valorile obţinute să corespundă însă kaliemiei. Acest lucru se datorează condiţiilor diferite care pot interveni între măsurarea potasiului *in vivo* şi cea *in vitro*. În ultima situaţie, kaliul este dozat după coagularea sîngelui. Cum potasiul este componentul electrolitic intracelular cel mai important, o dată cu degradarea elementelor figurate, acesta este eliberat în mediul ambiant. În condiţii normale, valoarea sa se măreşte cu pînă la 0,5 mEq/l. Dacă numărul leucocitelor sau trombocitelor creşte mult în anumite afecţiuni hematologice (> 100 000 leucocite/ml, respectiv > 500 000 trombocite/ml), după coagularea sîngelui se eliberează cantităţi suplimentare de potasiu, care dau o falsă imagine asupra concentraţiei serice a acestuia. Valorile atinse se pot ridica pînă la 9 mEq/l. Prezenţa pseudohiperK+ trebuie suspectată ori de cîte ori, în faţa unor valori ridicate ale potasiului seric, nu sînt cauze evidente pentru ridicarea kaliemiei, cînd nu se constată modificări electrocardiografice şi cînd nu apar alterări ale forţei musculare. De asemenea, dozarea potasiului după heparinizarea sîngelui recoltat, cît şi numărarea leucocitelor şi trombocitelor pot să clarifice originea pseudohiperK+. În afara acestor situaţii, creşterea falsă a kaliemiei poate să apară prin hemoliza indusă în timpul recoltării vicioase a sîngelui. Prelungirea menţinerii garoului, creşterea întoarcerii venoase (prin contracţii ritmice ale mîinii) în faţa barajului creat de acesta, cît şi puncţia venoasă propriu-zisă, produc traumatisme mecanice asupra hematiilor din sîngele recoltat, distrugîndu-le într-un procent variabil. Liza eritrocitelor permite potasiului să treacă în mediul ambiant şi să indice, în mod artificial, valori ridicate ale kaliemiei. Culoarea roşie a serului recoltat arată prezenţa hemoglobinei şi, indirect, distrugerea parţială a hematiilor. Se anticipează găsirea unei concentraţii mai mari a potasiului. **H. propriu-zisă** apare în situaţiile clinice prezentate în tabelul 1(pag.124.). *Aportul crescut de potasiu* produce, în rare cazuri, o **H.**, întrucît organismul sănătos poate tolera cantităţi de kaliu de 5—10 ori mai mari decît cele normale, iar eliminările de potasiu prin urină sînt în cantităţi proporţionale cu aportul. Totuşi, în anumite situaţii, administrarea exagerată a acestuia poate depăşi, temporar, capacitatea de eliminare renală: prin ingestia exagerată, în mod accidental, de sare fără sodiu; prin administrarea rapidă, i.v., a unor doze mari de penicilină potasică (penicilina G conţine 1,7 mEq/l/1 milion unităţi), sau de soluţii cu săruri de potasiu; cît şi prin transfuzia de sînge parţial hemolizat. Sîngele conservat eliberează, în mod treptat, o parte din potasiul intraeritrocitar, serului ambiant, astfel încît, după aproape 21 de zile, concentraţia acestuia în plasmă poate atinge 30 mEq/l. Dacă funcţia renală este afectată, excreţia potasiului diminuă şi concentraţia sa plasmatică se ridică. În aceste condiţii se poate întîmpla ca suplinirea moderată, cu sare fără sodiu, a pierderilor inerente ce apar prin folosirea medicaţiei diuretice să depăşească, la un moment dat, eliminările de potasiu şi să iniţieze apariţia **H.** Din aceste considerente, aportul crescut de potasiu devine deosebit de periculos pentru subiecţii a căror funcţie renală este alterată.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea eliminărilor renale de potasiu face parte din tabloul biologic al insuficienței renale acute și cronice. În contrast cu formele acute, afectările renale cronice nu induc **H.** decît în stadiile avansate ale bolii. Totuși, dacă aportul de potasiu este excesiv sau dacă apar situații în care se produce necroza celulară extinsă, kaliemia se ridică încă din fazele mai puțin avansate ale insuficienței renale. Totodată **H.** se instalează mai devreme în oligurie și interesare primară a zonei medulare a rinichiului (nefrită interstițială cronică). În aceste situații, kaliuria este redusă — fie datorită scăderii diurezei, fie datorită alterării secreției de potasiu de către tubii contorți distali și colectori. La cei cu insuficiență renală cronică, menținerea kaliemiei în limite normale se face, pînă la un anumit nivel, prin creșterea secreției acestuia în tractul gastrointestinal și prin populația restantă a nefronilor. Excreția kaliului pe unitatea de nefron crește, în aceste condiții, de 4—5 ori. Se pare că și concentrația plasmatică crescută a aldosteronului joacă un rol important în menținerea eliminărilor de potasiu. Dacă nivelul acestuia este scăzut sub limitele normale, atunci se creează condiții favorizante pentru apariția **H.** Astfel de situații se întîlnesc în boala Addison sau în hipoaldosteronismul selectiv. În insuficiența suprarenală primară (boala Addison) se constată reducerea secreției glucocorticoizilor și mineralocorticoizilor, în contrast cu afectarea secundară a corticosuprarenalei (prin deficiență hipotalamohipofizară), cînd sinteza de aldosteron este relativ normală, întrucît ACTH nu deține un rol esențial în secreția sa. Hipoaldosteronismul selectiv apare prin scăderea elaborării de renină sau prin alterarea căilor de sinteză ale aldosteronului. Hiporeninismul se instituie atît la cei cu funcția renală normală, cît și la cei cu diverse nefropatii. În primul caz se pare că este vorba de un defect primar în elaborarea reninei de către aparatul juxtaglomerular, iar în al doilea caz, de instalarea sclerozei acestuia, secundară nefropatiei coexistente. Cea mai frecventă afecțiune asociată cu hipoaldosteronismul selectiv este diabetul zaharat. Lipsa sau reducerea enzimelor necesare conversiei corticosteronului în aldosteron reprezintă o altă cauză favorizantă a deficitului mineralocorticoid. Un alt factor propice reducerii eliminării renale de potasiu îl reprezintă lipsa de răspuns a tubului renal la acțiunea aldosteronului. Unele diuretice, ca spironolactona, triamterenul sau amiloridul reduc efectul hipokalemiant al aldosteronului. Dacă se asociază și o ingestie crescută de potasiu, se instalează **H.** Aceste diuretice trebuiesc evitate la bolnavii cu insuficiență renală cronică și, în special, la diabetici, datorită frecvenței ridicate a hipoaldosteronismului selectiv produs prin scleroza juxtaglomerulară. Anumiți pacienți cu lupus eritematos diseminat, amiloidoză, transplant renal, siclemie și o largă varietate de alterări congenitale ale tubului contort distal au o capacitate redusă de a excreta potasiu și, în consecință, concentrația plasmatică a acestuia se ridică. De asemenea, prezența nefritelor cronice interstițiale alterează și ele răspunsul nefronilor la acțiunea aldosteronului. Secreția de renină, aldosteron și cortizon, cît și răspunsul la administrarea de aldosteron, la cei cu deficiență mineralocorticoidă, este redată în tabelul 2. (pag. 125). Depleția sodică intervine în apariția **H.** prin reducerea consecutivă a volemiei, filtratului glomerular și prin alterarea pompei Na^+-K^+-ATPază. Deși în tubul contort distal are loc o reducere a eliminării de potasiu, în condițiile scăderii disponibilității sodice, cauza majoră

Scanned with OKEN Scanner

a creşterii concentraţiei plasmatice a kaliului o constituie accentuarea resorbţiei acestuia la nivelul tubilor colectori. La acest lucru contribuie scăderea perfuziei porţiunii terminale a nefronilor. Depleţia sodică accentuează **H.**, mai ales în cazul insuficienţei renale cronice şi a hipertensiunii arteriale, cînd restricţia de sare poate produce, în condiţiile coexistenţei vărsăturilor, diareei etc., scăderea volemiei şi, implicit, reducerea kaliurezei. *Eliberarea crescută de potasiu din celule*, capabilă de a produce **H.**, se întîlneşte în diferite situaţii. Acidoza este una dintre cauzele cele mai frecvente. Ea determină ieşirea potasiului din celule şi pătrunderea în interiorul acestora a sodiului şi a ionilor de hidrogen (pentru tru $3K^+$ ce părăsesc celula intră $2Na^+ + 1H^+$). În general, pentru fiecare reducere cu 0,1 unităţi a pH-ului arterial se produce o creştere a kaliemiei cu aproape 0,6 mEq/l. În felul acesta, acidoza poate induce **H.** chiar şi la subiecţii cu depleţie potasică. Efectul acizilor minerali este cu mult mai puternic decît cel al acizilor organici. Aceştia din urmă se pare că influenţează destul de puţin kaliemia. Astfel, în timp ce concentraţia potasiului plasmatic creşte în insuficienţa renală, prin acumulare de radicali acizi anorganici, în acidoza lactică, valoarea acestuia este insuficient mărită. Acelaşi lucru este valabil şi pentru cetoacidoza diabetică, unde se pare că **H.** este datorată mai mult deficitului de insulină sau hipertonicităţii plasmatice decît acidemiei propriu-zise. Cu cît durata reducerii pH-ului este mai mare, cu atît posibilitatea ridicării, pînă la un anumit nivel, a kaliemiei este mai evidentă. Iniţial aceasta urcă puţin; dar, cu timpul, valoarea sa creşte progresiv. În acidozele respiratorii cronice potasemia se modifică extrem de puţin în fazele iniţiale; apoi se ridică uşor, urmînd să se normalizeze în perioada imediat următoare. Acest lucru se datorează efectului compensator al rinichiului, prin intermediul căruia se elimină cantităţi crescute de potasiu. Astfel, acidoza respiratorie cronică se asociază **H.** doar în perioada iniţială, pentru ca, ulterior, valoarea potasemiei să rămînă nemodificată. În schimb, acidoza respiratorie acută se însoţeşte pe toată perioada evoluţiei sale de **H.** Hipertonicitatea plasmatică are efect direct asupra creşterii kaliemiei, independentă de schimbările apărute în lichidul extracelular, de pH, de concentraţia de dicarbonat şi de natura substanţei care produce hipertonicitatea. Mecanismele prin care se produce apariţia **H.** se pare că sînt legate de deshidratarea celulară, favorizînd mărirea concentraţiei potasiului intracelular care, depăşind-o cu mult pe cea extracelulară, permite — în virtutea gradientului creat — efluxul kaliului din celule. În practica medicală, hipertonicitatea plasmatică asociată cu **H.** se întîlneşte în diabetul zaharat ce evoluează cu comă hiperosmolară fără cetoacidoză. În acest caz, în afara hipertonicităţii intervine deficienţa de insulină şi hipoaldosteronismul selectiv (frecvent întîlnit la diabetici). Deficienţa de insulină reprezintă un factor important în apariţia **H.**, întrucît păstrarea potasiului în celule se face sub influenţa acestui hormon. Carenţa de insulină reprezintă, totodată, una din cauzele declanşării acidemiei, hipertonicităţii plasmatice şi hipoaldosteronismului selectiv, al căror rol în alterarea balanţei de potasiu a fost deja prezentat anterior. Acelaşi efect, dar de intensitate mult mai mică, se poate obţine prin folosirea unor medicamente ca digitala, propanolul, succinilcolina, arginina şi lizina clorhidrică. Digitala se pare că reduce captarea potasiului din lichidul extracelular ca urmare a blocării

Scanned with OKEN Scanner

pompei de Na^+-K^+. Dozele terapeutice au totuşi o influenţă redusă asupra ridicării kaliemiei. Propanolul, prin blocarea betaadrenergică, alterează captarea celulară a potasiului. Succinilcolina, musculo-relaxant, întrebuinţat în anestezie, creşte permeabilitatea ionică a membranelor celulare şi se asociază cu creşteri uşoare ale potasiului plasmatic, la subiecţii sănătoşi. În cazul anumitor afecţiuni neuromusculare, arsuri, traumatisme întinse sau tetanus, kaliemia poate să se ridice pînă la 6 mEq/l, dacă este folosită succinilcolina. Utilizarea argininei sau lizinei hidroclorice în terapia alcalozei metabolice se asociază adesea cu **H.** (mai ales la pacienţii cu funcţia renală alterată). Efluxul evident al potasiului se pare că este legat de un efect specific intracelular — insuficient cunoscut — al acestor aminoacizi. Paralizia periodică familiară (forma hiperkalemică) este o tulburare familiară rară, de etiologie neprecizată. **H.** şi paralizia apar după ingestia unor cantităţi relativ mici de potasiu sau prin interferarea cu stimuli aparent fără o legătură directă cu boala: relaxarea după exerciţii fizice, infecţiile, frigul, anestezia generală etc. **H.** este produsă prin ieşirea potasiului din celule, prin mecanisme încă necunoscute. În general, se ating valori ale kaliemiei pînă la 5,5 mEq/l, care rareori pot fi ridicate la 7 mEq/l. Necrozele celulare întinse, prin distrugerea membranelor celulare, permit trecerea în lichidul interstiţial a unor mari cantităţi de potasiu. Dacă, simultan, funcţia renală se alterează prin reducerea irigării rinichilor (stări de şoc), prin blocarea cu mioglobină (posttraumatic) sau hemoglobină (posthemoliză), atunci **H.** atinge valori ridicate. Hipoxia, prin alterarea permeabilităţii celulare, permite efluxul potasic în mediul ambiant. **Consecinţele fiziopatologice** ale creşterii kaliemiei sînt următoarele: acidoză intracelulară (prin părăsirea celulară a K^+ şi intrarea H^+) modificarea polarităţii membranare, cu împiedicarea transmiterii stimulilor şi producerea paraliziilor musculare; reducerea forţei de contracţie, cît şi a vitezei de conducere a influxului nervos la nivelul inimii. DIAGNOSTIC CLINIC. Manifestările **H.** se împletesc cu cele ale afecţiunii cauzale. Spre exemplu, în depleţia sodică şi de volum, pacientul prezintă reducerea turgorului cutanat, colabarea venelor gîtului, tahicardie, hipotensiune arterială etc., la care se asociază semnele şi simptomele creşterii kaliemiei. Acestea sînt, în general, nespecifice şi cuprind astenie musculară, abolirea reflexelor osteotendinoase, paralizia musculaturii extremităţilor sau a musculaturii respiratorii, distensia abdominală, confuzia mentală, parestezііle limbii, buzelor şi membrelor superioare şi inferioare. Afectarea motorie, cu paralizie flască, abolirea reflexelor osteotendinoase şi conservarea răspunsului idiomuscular este excepţională. Ea predomină la extremităţi şi poate atinge perechile de nervi cranieni, ceea ce o diferenţiază de paraliziile prin lipsă de potasiu. Slăbiciunea şi paralizia musculară la o persoană sănătoasă apar doar cînd nivelul concentraţiei potasiului în sînge depăşeşte 8 mEq/l. Cu toate acestea, pacienţii cu paralizie periodică familiară devin simptomatici la valori de numai 5,5 mEq/l, sugerînd că sînt sensibili la creşteri mici ale potasemiei. În **H.**, slăbiciunea musculară începe în extremităţile inferioare şi ascensionează spre trunchi şi membrele superioare. În stadiile avansate este afectată şi musculatura respiratorie, a cărei paralizie ameninţă viaţa pacientului. Semnele cardiovasculare sînt cele mai importante. Ele se manifestă prin bradicardie, hipotensiune arterială, dispnee de efort, tulburări de ritm şi de conducere

Scanned with OKEN Scanner

ale inimii. Aritmiile cele mai frecvent întîlnite sînt reprezentate de extrasistole, tahicardie și fibrilație ventriculară, bradicardie și oprirea sinusală, ritmul idioventricular, blocul atrioventricular de gradul I. Pacientul acuză palpitații, pulsul este neregulat și rapid sau regulat, rar și amplu, apar ameteli, uneori sincope, dureri anginoase, paloare, transpirații. Ascultarea prelungită a inimii evidențiază asurzirea zgomotelor cardiace, variația caracterului și intensității primului zgomot, uneori ritm în trei timpi sau neregularitatea completă a frecvenței cardiace. Întrucît oricînd poate interveni oprirea cardiacă, diagnosticarea și tratarea de urgență a **H.** reprezintă o problemă vitală. DIAGNOSTIC PARACLINIC ȘI DE LABORATOR. **Examenul electrocardiografic** reprezintă unul dintre cele mai sugestive explorări care susțin diagnosticul de **H.** Criteriile de diagnostic ECG sînt prezentate în cele ce urmează. Unda T devine mai înaltă, cu baza mai îngustă, este mai simetrică și ascuțită. Ea reprezintă cea mai precoce modificare ECG și apare cînd potasiul seric depășește 5,5 mEq/l. În ordinea descrescîndă a frecvenței, în cazul **H.** se întîlnesc următoarele modificări ale undei T: aspectul ascuțit, apoi creșterea amplitudinii și, ulterior, îngustarea bazei. Segmentul ST își schimbă poziția doar la valori mai mari ale kaliemiei. Pentru o perioadă îndelungată este izoelectric, apoi devine supradenivelat, ca în infarctul acut de miocard. În unele derivații, ST apare subdenivelat. Adeseori, aspectul complexului ST-T este caracteristic, întrucît trecerea de la ST la T se face printr-un unghi drept, ramura ascendentă a undei T părînd astfel mai verticală. Complexul QRS începe să se modifice la valori ceva mai mari ale kaliemiei, peste 6,5 mEq/l; QRS se lărgește difuz, ajungînd, în cazuri extreme, la un aspect sinusoid, ce produce adeseori, concomitent, o deviere axială la stînga sau la dreapta. Intervalul Q-T este normal sau ușor scurtat, unda P se aplatizează, în timp ce durata ei crește puțin. La valori ale kaliemiei peste 8 mEq/l, unda P devine invizibilă, punîndu-se problema unei conduceri sinoventriculare, fără activare atrială propriu-zisă. În formele severe de **H.** apar tulburări de ritm și de conducere ale inimii. În funcție de valoarea potasemiei, modificările ECG în dinamică sînt următoarele: pentru kaliemie de 5,5 mEq/l, apare unda T ascuțită, simetrică și înaltă; pentru kaliemii în jur de 6,5 mEq/l, complexul QKS se lărgește, iar unda T se înalță mai mult; pentru kaliemii în jur de 7,5 mEq/l apar blocul intraatrial (P turtit), blocul AV (PR prelungit) și se adîncește unda S; pentru kaliemiile ce au atins 10 mEq/l, unda P dispare, QRS apare lărgit, cu aspect bifazic „sinusoidal". **Examenul de sînge.** *Ionograma sangvină* este axată pe determinarea Na^+, K^+ și Ca^{++}. **H.** apare evidentă cînd se depășește 5 mEq/l. Prezența hiponatremiei indică una dintre cauzele favorizante ale **H.**, iar hipernatremia poate să mascheze — ca și hipercalcemia — semnele clinice și electrocardiografice de **H.** *Echilibrul acidobazic* modificat înspre acidoză explică prezența **H.** Cu cît acidemia este mai accentuată, cu atît mai mult creșterea potasemiei (pînă la un anumit nivel) poate fi mai mare. *Azotemia* este ridicată în insuficiența renală acută sau în fazele avansate ale insuficienței renale cronice. În formele acute, creșterea ureei și a creatininei sangvine se face în mod progresiv, în timp ce în formele cronice avansate valorile acestora sînt deja evident ridicate. *Corpii cetonici* cantitativ crescuți constituie un indicativ util în aprecierea gradului de acidoză metabolică din cadrul diabetului zaharat dezechilibrat. *Activitatea hormonală* a corti-

Scanned with OKEN Scanner

solului şi reninei orientează diagnosticul etiologic al **H.** Fiind o analiză mai pretenţioasă, se apelează la ea doar în situaţia în care nu se poate explica reducerea eliminărilor renale de potasiu. Se poate găsi astfel un hipoaldosteronism, hiporeninemie şi o hipocortisolemie. Aceasta din urmă, alături de hipoaldosteronism, indică o insuficienţă suprarenală. *Bilirubina indirectă* ridicată orientează diagnosticul spre hemoliza masivă. *Acidul uric*, găsit la valori de peste 5 mg%, indică prezenţa unui catabolism proteic crescut (infecţii severe, necroze celulare întinse etc.). *Oximetria* relevă — în cazul reducerii saturării hemoglobinei cu oxigen — prezenţa hipoxiei celulare care, la rîndul ei, favorizează apariţia **H.** *Osmolaritatea plasmatică* explică, în cazul creşterii ei, o altă cauză a **H.** Valoarea sa se obţine cu ajutorul următoarei formule de calcul: $\text{mOsm/l} = (\text{Na mEq/l} + 10) \times 2 + \frac{\text{glucoză (mg/l)}}{180} + \frac{\text{uree (mg/l)}}{60}$.

Examenul de urină. *Ionograma urinară* prezintă valori foarte crescute ale potasiului (aport de K^+ şi eliberare celulară de K^+ ridicată) sau evident reduse (IRA, IRC, hipoaldosteronism etc.). *pH-ul urinar* este acid în cazul existenţei acidozei metabolice. *Hemoglobinuria* întăreşte diagnosticul de hemoliză. Dacă se asociază valori mai mari ale ureei şi creatininei este posibilă instalarea unei insuficienţe renale obstructive, care accentuează, la rîndul ei, **H.** *Mioglobinuria* evidenţiază prezenţa unui traumatism muscular întins şi poate accentua **H.** prin blocare tubulară renală. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. **H.** propriu-zisă trebuie diferenţiată de pseudohiperK^+ (kalemia crescută doar *in vitro*, la care se adaugă semne de leucocitoză şi trombocitoză; uneori este implicată hemoliza mecanică din timpul recoltării) şi de hipokaliemie, cu care au în comun o parte din manifestările clinice (astenie, adinamie, paralizii, aritmii, hipotensiune arterială etc.), dar de care se deosebeşte, în primul rînd, prin semnele biologice (potasiu sub 3,5 mEq/l etc.). De asemenea, interpretarea ECG din **H.** trebuie diferenţiată de alte afecţiuni în care unda T capătă un aspect amplu (tulburări vegetative, unele forme de insuficienţă coronariană acută etc.). EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. Evoluţia şi prognosticul sînt favorabile cînd tratamentul este aplicat corect şi la timp şi cînd factorii favorizanţi sînt îndepărtaţi. Există şi posibilitatea vindecării spontane (hidratare eficientă în caz de aport crescut de K^+, întreruperea medicaţiei hiperpotasemiante, asigurarea unui aport sodic eficient etc.). Lipsa unor măsuri terapeutice adecvate instalate din timp duce la creşterea neadecvat de mare a potasemiei şi la instalarea manifestărilor complicaţiilor acestui sindrom. **H.** este cu mult mai periculoasă atunci cînd se instalează în mod brusc (ingestie masivă de K^+, perfuzie cu K^+ în cantităţi mai mari) decît creşterea lentă a kaliemiei. Manifestările hiperkalemiante apar, în primul caz, chiar la valori mai mici ale potasemiei. Formele uşoare sau moderate ale **H.** sînt relativ bine suportate. Evoluţia acestora este fie spre agravare, prin intervenţia unor factori precipitanţi (IRA, ingestie accidentală crescută de K^+, hemoliză, chemoterapia leucozelor, traumatisme întinse etc.), fie spre vindecare. În cazurile cu valori crescute ale **H.** (>8 mEq/l), dat fiind riscul mare al apariţiei complicaţiilor acestui sindrom, se impun măsuri terapeutice de urgenţă. Acestea sînt necesare atît în scop profilactic, pentru preîntîmpinarea aritmiilor cardiace fatale, cît şi în scop terapeutic, o dată cu declanşarea complicaţiilor ma-

Scanned with OKEN Scanner

jore ale **H.** Dintre acestea, cele mai periculoase sînt reprezentate de tahicardia şi fibrilaţia ventriculară, bradicardia extremă, oprirea inimii în diastolă, paralizia muşchilor respiratori, prăbuşirea tensiunii arteriale şi paralizia musculaturii scheletice. Nu există un paralelism strict între apariţia acestor manifestări şi valoarea **H.** Se pare că intervine, pe lîngă aspectul acut sau cronic al instalării **H.**, şi reactivitatea individuală a fiecărui bolnav. Un exemplu în acest sens îl constituie paralizia periodică familiară, ale cărei manifestări se instalează la valori ale kaliemiei care depăşesc cu puţin 5 mEq/l. Prognosticul este influenţat şi de vîrstă, persoanele în etate fiind deosebit de susceptibile în a înregistra tulburări de ritm şi de conducere ale inimii cu caracter fatal. Reapariţia factorilor favorizanţi (acidoze metabolice, carenţe de insulină, reluarea chimioterapiei limfoamelor, acutizarea insuficienţei renale cronice, infecţiile severe etc.) produce, din nou, ridicarea valorilor kaliemiei şi reinstalarea manifestărilor severe ale acestui sindrom. De aceea, la persoanele care trebuie să urmeze cure repetate de chimioterapice, care manifestă insuficienţă renală cronică crescută, cît şi o serie de afecţiuni nevindecabile (defect congenital în excreţia de potasiu, amiloidoză etc.), prognosticul este întunecat nu numai de evoluţia nefastă a bolii de bază, dar şi de reapariţia periodică, cu o amploare diferită, a valorilor ridicate ale potasiului plasmatic. TRATAMENT. **Repausul la pat** nu este obligatoriu în formele uşoare sau medii ale **H.** El devine necesar în cazul prezenţei unor valori ridicate ale kaliemiei, care produc hipotensiune arterială, paralizii ale musculaturii scheletice, astenie marcată şi insuficienţă cardiacă prin tulburări de ritm şi de conducere ale inimii. Durata sa este variabilă, în funcţie de perioada de timp în care se face corecţia **H.** Chiar şi după normalizarea kaliemiei, practicarea eforturilor fizice susţinute este contraindicată, întrucît reechilibrarea electrolitică adecvată în sectorul celular nu este încă perfect realizată. **Regimul alimentar şi aportul hidric.** Dieta trebuie să fie săracă în potasiu. În acest scop se exclud din alimentaţie produsele cu conţinut crescut de potasiu: drojdia uscată, fasolea, laptele praf, mazărea, prunele uscate, strugurii, şunca afumată, ciupercile, varza acră, tonul conservat, dovleacul, nucile, ciocolata amară, anghinarea, cartofii, bananele şi caisele. Se limitează, de asemenea, alimentele cu un conţinut mediu de potasiu, a cărora folosire poate fi parţial utilizată doar a cazurile uşoare de **H.** Dintre acestea, cele mai importante sînt: conopida, măcrişul, ţelina, cireşele, andivele, roşiile, ridichile, zmeura etc. Regimul trebuie să fie sărac în proteine, îndeosebi în cele de provenienţă animală. Se exclude carnea de viţel, iepure, vită, oaie, ştiucă, păstrăv, somn, morun, porc, cît şi sardelele. Acest lucru este necesar, întrucît fiecare gram de azot care intră în proteinele celulare se însoţeşte, paralel, de încorporarea unui număr variabil de miliechivalenţi de potasiu. Sînt permise doar alimentele cu conţinut scăzut de kaliu: grăsimile, uleiurile, untul, zahărul rafinat, mierea, făina de grîu, pîinea albă, orezul, caisele în conserve, perele, piersicile, merele, pepenele, laptele, brînza de vaci cu smîntînă. Dieta trebuie să fie bogată în glucide care, pe de o parte, asigură aportul energetic necesar desfăşurării funcţiilor vitale ale organismului, iar pe de altă parte, împiedică creşterea catabolismului proteic care accentuează gradul de **H.** Un aspect important al alimentaţiei bogate în zaharuri îl constituie faptul că excesul de glucide, fiind depozitat sub formă de glicogen la nivel

Scanned with OKEN Scanner

muscular și hepatic, înglobează cîte 3,6 mEq de potasiu la fiecare 10 g de glicogen format. Aportul hidric crescut reprezintă un adjuvant terapeutic important, fiind indicat în formele de **H.** care nu evoluează cu insuficiență renală. Ingestia unor cantități de 3—5 l/zi duce la spolierea treptată a organismului de excesul potasic existent. Terapia hidrică este deosebit de eficace în cazul existenței necrozelor celulare întinse, a stărilor de catabolism accelerat, în cazul administrării accidentale de potasiu pe cale orală sau în perfuzie. Totodată, se facilitează reducerea hipertonicității plasmatice, care constituie unul din factorii etiologici ai **H.** **Tratamentul curativ.** Tratamentul curativ trebuie condus înspre corectarea **H.** și a consecințelor ei. Este necesar a se avea în vedere că normalizarea concentrației plasmatice a potasiului nu reflectă, în totalitate, echilibrarea bilanțului acestuia. De aceea, alături de kaliemie se urmărește evoluția modificărilor electrocardiografice și a forței musculaturii scheletice. Uneori, chiar la valori mici ale potasemiei (sub 5,5 mEq/l), pot apare manifestări de paralizie periodică — niveluri la care alte persoane nu prezintă nici un fel de semne sau simptome clinice. Din aceste considerente, intervenția terapeutică trebuie făcută ținînd seama atît de valoarea kaliemiei, dar și de alterarea forței musculare și a modificărilor electrocardiografice. În general, se apreciază că ori de cîte ori **H.** depășește 8 mEq/l, este necesară instituirea măsurilor de urgență. Posibilitățile terapeutice în **H.** sînt prezentate în tab. 3 (pag. 125). *Calciul* are rolul de a restabili excitabilitatea membranelor celulare, alterată sub acțiunea **H.** Utilizarea sa se recomandă și în cazurile de oligoanurie care, de regulă, se asociază și cu hipocalcemia. Efectul protector al calciului este imediat, dar durata acțiunii sale este scurtă (30—60 de minute). Din aceste considerente, el se folosește în urgențe, permițînd celorlalte mijloace terapeutice să intre în acțiune. Doza uzuală inițială este de 10 ml de gluconat de calciu din soluția de 10%. Administrarea se face lent, în 3—4 minute. Dacă modificările electrocardiografice persistă, după 5 minute doza inițială poate fi repetată. Utilizarea sărurilor de calciu este contraindicată la cei care sînt sub tratament digitalic. *Soluțiile saline* izo- sau hipertonice atenuează, de asemenea, consecințele **H.** Hiponatremia și depleția de volum trebuiesc combătute, întrucît accentuează toxicitatea concentrațiilor crescute de potasiu asupra inimii. Se pare că sodiul, administrat în exces, favorizează captarea celulară a kaliului din lichidul interstițial. De asemenea, prin creșterea osmolarității plasmatice se produce trecerea apei din celule în mediul ambiant, ceea ce diminuează o parte din kaliemie. Totodată, hipernatremia contracarează efectele **H.**, crescînd rata de depolarizare a membranelor celulare. Dintre soluțiile care conțin sodiu se preferă dicarbonatul sau lactatul de sodiu, întrucît acestea corectează acidoza, atît de frecvent întîlnită la bolnavii cu **H.** Ele se pot administra separat sau în amestec, alături de glucoză 10% și ser fiziologic. Un exemplu în acest sens îl reprezintă adăugarea a 90 mEq de dicarbonat de sodiu la 1 litru de ser fiziologic, îmbogățit cu 10% glucoză. Amestecul realizat aduce un aport de 234 mEq/l de sodiu. Din acesta se administrează, în primele 30 de minute, 500 ml, care pot fi repetați după 2—3 ore. Soluțiile saline se dau doar la indivizii care pot tolera cantități importante de sodiu. Ele sînt primejdioase la persoanele în vîrstă sau cu cardiopatii cronice, întrucît pot declanșa edemul pulmonar acut. Pentru a reduce la minimum încărcarea volemică se

Scanned with OKEN Scanner

introduc cîte 100 ml de glucoză, 20% (corectată cu 1 u insulină la 2 g glucoză), repetați, la nevoie, după 5 minute. Se asociază cîte 45 mEq de dicarbonat de sodiu, administrați în ritm foarte lent, dacă pacientul nu prezintă semne de congestie pulmonară. *Glucoza* și *insulina* favorizează intrarea potasiului în celule, o dată cu pătrunderea și depozitarea glucozei sub formă de glicogen. La persoanele nediabetice acest efect poate fi obținut doar prin administrarea soluțiilor de glucoză 10%, care stimulează secreția insulinei endogene. Se pot administra cîte 500 ml glucoză 10%, timp de 30 de minute. La diabeticii insulinodependenți se face corecția glucozei perfuzate cu 1 u de insulină cristalină la 2 g de glucoză și se trece, temporar, pe administrare subcutanată de insulină cu capacitate rapidă de acțiune (actrapid sau insulină cristalină), care are un efect mai ușor de controlat din punct de vedere metabolic. În aceste condiții, kaliemia se reduce cu 1—2 mEq/l, dar revine la nivelul inițial cînd glicogenul se transformă din nou în glucoză. Scăderea potasemiei se remarcă după 1 oră și durează timp de cîteva ore. La nevoie, perfuzia de glucoză și insulină poate fi repetată. *Dicarbonatul de sodiu* favorizează, de asemenea, captarea potasiului de către celule. Utilitatea sa este probată nu numai în cazul prezenței acidozelor, dar chiar și în cazurile care evoluează fără tulburări ale echilibrului acidobazic. Se utilizează de obicei dicarbonatul de sodiu în concentrație de 14 g‰, din care se administrează 45—90 miliechivalenți. Efectul începe după 30—60 de minute de la injectare și persistă timp de cîteva ore. El poate fi adăugat soluțiilor saline sau glucozate, cu care realizează amestecuri eficiente hipokalemiante. De obicei, efectul dicarbonatului, glucozei, insulinei și calciului este tranzitor. Dacă persistă factorii favorizanți, după cîteva ore, potasiul, pătruns în celule, iese din nou în lichidul interstițial. De aceea, aceste măsuri terapeutice au o eficacitate probată doar pe o perioadă scurtă de timp și trebuiesc urmate de intervenții care să elimine potasiul din organism (diuretice, rezine schimbătoare de ioni, dializă). Pe de altă parte, la pacienții cu valori moderate ale kaliemiei, utilizarea măsurilor terapeutice cu durată scurtă de acțiune nu este necesară, întrucît ele au caracter de urgență și o eficiență în timp foarte redusă. Se recuge, în acest caz, doar la una din metodele prin care se elimină, în mod lent, potasiul din organism. *Diureticele* care sînt folosite în terapia **H.** sînt tiazidele, acidul etacrinic și furosemidul. În nici un caz nu se folosesc cele de genul aldactonei, triamterenului sau amiloridului, care împiedică eliminarea urinară a potasiului. În general, diureticele permise nu sînt larg întrebuințate în tratamentul **H.**, mai ales la pacienții cu hipoaldosteronism. Răspunsul acestora la furosemid sau tiazide nu este semnificativ crescut. Ele sînt întrebuințate, mai ales, la bolnavii cu stări edematoase, unde, pe lîngă eliminarea excesului potasic, produc și o reducere a lichidului extracelular. *Rășinile schimbătoare de ioni* au un rol important în sustragerea potasiului din organism. Cea mai larg întrebuințată este polistirenul sulfonat de sodiu (kayexalat). Administrat pe cale bucală sau rectală el captează, în lumenul intestinal, potasiul, pe care-l elimină apoi o dată cu materiile fecale. Fiecare gram de rezină poate lega 1 mEq de K^+, în schimbul căruia eliberează 1 mEq de Na^+. Doza uzuală orală este de 20 g/priză, putînd fi repetată la fiecare 4—6 ore. Ea se administrează cu 100 ml de sorbitol, în concentrație de 20%, pentru a preveni constipația. Pacienții care nu o pot ingera, pot beneficia de admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistrarea rezinei prin intermediul clismei. În acest scop se amestecă 50 g de rezină cu 50 ml de sorbitol 70%, care se toarnă în 100 ml de apă. Produsul obținut se introduce în colon, unde este menținut cel puțin 30—60 de minute, iar dacă se poate, chiar 2—3 ore. Fiecare clismă poate reduce kaliemia cu aproape 1—2 mEq/l, în cîteva ore. Aceste rezine constituie tratamentul de elecție al **H.** moderate, iar acțiunea lor preventivă este foarte eficace. Astfel, la pacienții cu insuficiență renală care au o kaliemie sub 6,6 mEq/l, fără semne de alterare a forței musculare și fără modificări electrocardiografice, folosirea doar a rășinilor schimbătoare de ioni este suficientă pentru scăderea concentrației plasmatice a potasiului. Dacă însă valoarea acestuia depășește 7 mEq/l, atunci este necesară recurgerea la epurarea extrarenală. Rășinile au o serie de efecte secundare, printre care cele mai importante sînt: senzația de greață, constipația, hipopotasemia (prin utilizarea în exces) și retenția de sodiu (care a fost schimbat cu potasiul). Acest ultim aspect face ca utilizarea lor, la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau renală, să fie făcută cu mare prudență, întrucît există riscul creșterii volemiei și al instalării edemului pulmonar acut. Retenția de sodiu ar putea fi prevenită prin utilizarea rășinilor care schimbă potasiul cu calciul. Deocamdată, însă, introducerea lor în circuitul comercial nu este realizată. *Hemodializa și dializa peritoneală* constituie mijloacele cele mai rapide și cele mai durabile în lupta împotriva **H.** Se apelează la ajutorul lor atunci cînd kaliemia depășește 7 mEq/l și cînd celelalte măsuri terapeutice s-au dovedit ineficiente. Anomaliile electrocardiografice dispar în cursul primei jumătăți de oră. Totodată se corectează și celelalte perturbări umorale care însoțesc **H.** (acidemia etc.). Epurarea extrarenală nu se indică decît în acele cazuri care evoluează cu oligoanurie, unde există riscul supraîncărcării volemice prin utilizarea celorlalte măsuri hipokalemiante. Ea se completează foarte bine cu acestea în caz de urgență, cînd, în așteptarea intrării în acțiune a epurării extrarenale, se folosesc soluții hipertone de glucoză corectate cu insulină, dicarbonat de sodiu, gluconat de calciu, iar la cei cu depleție sodică, soluțiile hipertone saline. *Medicația anabolizantă* se dovedește utilă în tratamentul **H.** Ea reduce efectele catabolismului proteic, împiedicînd eliberarea de potasiu în mediul extracelular. Totodată se favorizează înglobarea potasiului în structurile proteice nou formate. Dintre anabolizante, cel mai frecvent întrebuințate sînt: testosteronul, 25 mg/zi i.m. (la bărbați); estradiolul, 2,5 mg/zi i.m. (la femei); decanofortul, 50—100 mg i.m., la 3 săptămîni sau naposimul, 10 mg/zi. **Tratamentul etiologic.** Este necesară îndepărtarea cauzelor declanșante ale **H.**, întrucît numai în acest fel se poate ajunge la o normalizare durabilă a kaliemiei. Fără a se intra în detalii, prezentăm numai aspectele etiologice particulare. *Paralizia periodică familială* beneficiază de terapia cu nefrix, în doze de 25—50 mg/zi sau ederen, 20—30 mg/zi. Se recomandă consumul unor diete bogate în hidrați de carbon și respectarea unui regim de protecție fizică împotriva eforturilor viguroase. S-a constatat că după exerciții fizice intense, în perioada de repaus, crizele de paralizie pot fi exacerbate. *Insuficiența renală avansată*, ajunsă în stadiul de oligoanurie necesită hemodializă. *Hipoaldosteronismul*, secundar insuficienței suprarenale, necesită terapie de substituție. Se administrează: dezoxicorticosteron, 5 mg la 3 zile (în urgență 10 mg/zi); aldosteron, 1 mg/zi sau fludrocor-

Scanned with OKEN Scanner

tizon 0,1 mg/zi. Pericolul de supradozare apare atunci cînd bolnavul crește în greutate cu mai mult de 0,5 kg/zi și apar edeme. În acest caz se reduce doza la jumătate sau chiar mai mult, sau se rărește administrarea. În schimb, în cazurile de insuficiență renală asociată cu rezistență aldosteronică, cantitățile zilnice ale mineralocorticoizilor sînt moderat crescute. Pacienții cu pseudoaldosteronism sînt, în general, refractari la terapia de substituție, dar răspund bine la prevenirea depleției de volum prin ingestia unor diete foarte sărate.

Tabelul 1

Etiologia hiperpotasemiilor

1. Aport crescut de potasiu:
   a — aport oral sau i.v. de KCl
   b — transfuzii cu sînge conservat
   c — administrarea de preparate conținînd potasiu

2. Eliberarea crescută de potasiu din celule:
   a — acidoze
   b — hipertonicitate plasmatică
   c — stări catabolice severe (infecții)
   d — necroze celulare:
      — arsuri
      — sindrom de strivire
      — unele intervenții chirurgicale
      — hemoliză
      — chimioterapia limfoamelor
   e — hipoxia severă
   f — medicamente:
      — digitala
      — succinilcolina
      — heroina
      — arginina
      — substanțe alfa-adrenergice
   g — deficiență de insulină
   h — paralizie periodică familială (forma hiperkalemică)

3. Reducerea eliminărilor renale de potasiu:
   a — insuficiență renală acută (organică sau funcțională)
   b — insuficiență renală cronică (stadiul terminal)
   c — hipoaldosteronism
   d — scăderea sensibilității tubului renal la aldosteron:
      — medicamente antialdosteronice
      — lupusul sistemic eritematos
      — amiloidoză
      — transplant renal
      — siclemie
      — defect congenital în excreția de potasiu
      — nefrită cronică interstițială
   e — depleție sodică

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2

Secreţia şi răspunsul aldosteronic în deficienţa mineralocorticoidă

Sindrom	secreţia de renină	secreţia de aldosteron	secreţia de cortizon	răspuns la aldosteron
Hiporeninism	↓	↓	N	+
Insuficienţă suprarenală	N sau ↑	↓	↓	+
Deficienţe enzimatice	N sau ↑	↓	↓	+
Rezistenţă la aldosteron	N sau ↑	↑	N	−
Diuretice ce economisesc K^+	↑	↑	N	±

↓ = scăzut
↑ = crescut
N = normal
+ = pozitiv
− = negativ
± = intermediar

Tabelul 3

Tratamentul hiperkaliemiei

Antagonişti de membrană 1. Calciu 2. Soluţii hipertonice de NaCl
Pătrunderea potasiului în celule 1. Glucoza şi insulina 2. Dicarbonatul de sodiu 3. Soluţiile hipertonice de NaCl
Îndepărtarea potasiului din organism 1. Diuretice 2. Rezine schimbătoare de ioni 3. Hemodializă sau dializă peritoneală

Scanned with OKEN Scanner

HIPOCALCEMIE (H.), scădere a concentrației calciului plasmatic total sub 8,5 mg%. CADRUL ETIOPATOGENIC ȘI LEZIONAL. Reducerea calciului seric se face fie pe seama fracțiunii ionice (40—50% din calcemia totală), fie pe seama calciului legat de proteinele plasmatice. Apariția manifestărilor clinice are loc doar în condițiile în care scade fracțiunea ionică. Cauzele care duc la apariția **H.** sînt redate în tab. 1 (pag. 131). Hipoalbuminemia reduce calcemia fără a modifica fracțiunea ionică (Ca^{++}). Pentru fiecare micșorare a albuminemiei cu cîte 1 g/l, calcemia scade cu 0,8 mg%. Scăderea Ca^{++} apare în toate celelalte situații prezentate în tabelul etiologic. Hipoparatiroidismul este una din cauzele importate ale apariției **H.** El se constituie fie prin înlăturarea chirurgicală a glandelor paratiroide (tiroidectomii), fie prin afectarea lor inflamatorie(infecțioasă sau imunologică). Apariția **H.** se datorește scăderii parathormonului (PTH), ceea ce duce la micșorarea resorbției osoasă și renală de Ca^{++} și crește ritmul de depunere a Ca^{++} în os. Pseudohipoparatiroidismul este o afecțiune rară, caracterizată prin nemobilizarea Ca^{++} din țesutul osos, ca urmare a lipsei de răspuns la acțiunea parathormonului. O cauză relativ frecventă de **H.** este hipomagneziemia severă ($< 0,8$ mEq/l), care scade secreția de PTH și diminuă răspunsul țesuturilor la acțiunea acestui hormon. Ea se întîlnește în caz de alcoolism cronic, diaree prelungită sau administrare îndelungată de aminoglicozide (produc pierderea urinară a magneziului). Scăderea aportului de calciu este o cauză frecventă de **H.** Un regim alimentar lipsit de lapte și derivatele sale este carențat de calciu și aduce un raport Ca/P neadecvat unei bune absorbții a calciului alimentar. De asemenea, absența laptelui reduce considerabil aportul de lactoză — element important în absorbția intestinală a calciului. Malabsorbția acestuia se întîlnește și în unele afecțiuni, ca pancreatita cronică, gastrectomia, by-pass chirurgical, deficit de lactază, lambliază, duodenite cronice, exces de fitați și fosfați în alimentație, carență de vitamină D. Chiar dacă se asigură organismului o cantitate suficientă de colecalciferol (vit. D_3), prezența unor afecțiuni hepatice grave împiedică metabolizarea acestuia pînă la nivel de 25-hidroxicalciferol. Pe de altă parte, unele hipnotice — ca fenobarbitalul și glutetimidul —, cresc rata de metabolizare spre compuși inactivi a 25(OH)D. Medicamentele anticonvulsivante au un efect inhibitor asupra resorbției intestinale și osoase de calciu, ceea ce poate produce **H.** Deficiența de 25(OH)D se instalează și prin pierderea sa urinară în cadrul sindromului nefrotic. Insuficiența renală avansată se asociază, de cele mai multe ori, cu incapacitatea de a transforma 25(OH)D în $1,25(OH)_2D$, care reprezintă cel mai activ metabolit al colecalciferolului. În prezența acestuia are loc absorbția renală și intestinală a calciului și se mobilizează Ca^{++} din țesutul osos (mediat de PTH). Hiperfosfatemia acută poate declanșa **H.** prin formarea de complexe Ca-P, ce se depun în spațiul extravascular. Ea se întîlnește în cazul ingestiei crescute de fosfați sau după creșterea producției endogene a acestora (tratamentul leucemiilor acute, a limfoamelor, radbomiolizã). Pancreatita acută se asociază foarte frecvent **H.**, care constituie, de altfel, unul din criteriile biologice de diagnostic. Reducerea calciului plasmatic rezultă din precipitarea acestuia sub formă de săpunuri la nivelul cavității abdominale. Metastazele osteoblastice, provenite din plămîn, prostată sau sîn, coexistă în rare cazuri cu **H.** datorită stimulării osteoplaziei locale. Excreția urinară crescută de calciu se întîlnește în diabetul fos-

Scanned with OKEN Scanner

focalcic, acidoza metabolică și unele nefropatii. Sarcina și alăptarea sînt cunoscute prin sporirea nevoilor de calciu ale mamei. Ele realizează — în condițiile lipsei unui aport adecvat — o spoliere a organismului de aproape 80 g de calciu. Aceasta explică, în parte, preponderența spasmofiliei în rîndul femeilor care au născut recent. **H.** produce creșterea excitabilității neuromusculare și scade pragul receptorilor periferici senzoriali la excitație, efect antagonizat de magneziu și favorizat de potasiu. S-au descris leziuni la nivelul SNC în cursul tetaniilor hipocalcemice: edem intra- și extracelular, difuz sau circumscris, ce poate preceda apariția necrozelor; topirea granulațiilor Nissl într-o masă omogenă și hipercromatică; alterarea procesului de reînnoire a acizilor nucleici. Aceste modificări sînt secundare creșterii permeabilității membranelor celulare, ca rezultat al deficitului calcic. Un aspect important pentru practica medicală îl constituie faptul că astfel de leziuni pot apare și în cadrul spasmofiliei normocalcemice idiopatice, unde, deși calciul plasmatic se găsește în concentrații normale, calciul ionic tisular este scăzut. De asemenea, sînt situații normocalcemice în care, în urma unei hiperventilații prelungite, se poate declanșa o criză de spasmofilie. Prezența alcalozei respiratorii determină fixarea unei părți din calciul ionic de proteinele plasmatice. DIAGNOSTIC CLINIC. Simptomatologia **H.** are un caracter latent, pe fondul căruia apar manifestări acute. Între perioadele paroxistice, pacienții se plîng de contracții musculare spontane la diverse grupe musculare, care iau uneori caracter de crampă dureroasă (predominant la nivelul membrelor inferioare); parestezii la mîini și perioral, putînd îmbrăca, la trezire, în anumite poziții din timpul somnului, caracterul de „mînă adormită" sau „mînă moartă"; senzația de constricție toracică și de ineficiență a inspirului normal; senzația de „nod în gît" resimțit de la nivelul apendicelui xifoid pînă la nivelul gîtului (produs de un spasm faringoesofagian); jenă precordială nedefinită, palpitații, crize de tahicardie urmate de astenie și anxietate; dureri abdominale colicative cu caracter dischinetic, balonări, inapetență, sațietate precoce; dereglări ale ciclului menstrual de tipul spaniomenoreei, diminuarea libidoului, a potenței, erecții incomplete și ineficiente, ejaculare precoce; astenie fizică și psihică, mai ales după stări emoționale sau efort, care creează senzația de epuizare și impune întreruperea activității desfășurate; cefalee occipitocervicală sau „în cască"; lipotimii prezente la 63% din bolnavi; stări de hiperexcitabilitate emoțională crescută, anxietate, depresie, mergînd pînă la tendința de suicid, fobii, inconstanță afectivă, insomnii, fugă de idei, diminuarea capacității de concentrare etc. Varietatea simptomatologiei descrise este întreruptă din cînd în cînd de manifestări acute ale **H.** ce pot căpăta un caracter dramatic. În cadrul acestui tablou se întîlnește o hiperexcitabilitate somatică și vegetativă. **Manifestările neuromotorii** apar sub forma spasmului localizat carpopedal sau a convulsiilor generalizate. *Spasmul carpopedal* se caracterizează prin contracții musculare paroxistice la nivelul extremităților superioare și inferioare. Apare flexia exagerată a cotului, pumnului și articulațiilor metacarpofalangiene, cu extensia articulațiilor interfalangiene și adducția forțată a policelui, realizînd „mîna de mamoș" sau „semnul lui Trousseau". La extremitățile inferioare se produce extensia și adducția forțată a coapsei și gambei, cu flexia piciorului și degetelor, luînd aspectul de picior în equin. De cele mai multe ori, această stare spasmodică o găsim numai la nivelul

membrelor superioare, poate dura mai mult sau mai puțin, după care poate dispărea spontan. Alteori contracția tinde să se generalizeze la toți mușchii scheletici sau să se localizeze în anumite regiuni ale corpului (la față dă aspectul de „facies tetanic" prin contracția orbicularului buzelor). Uneori se descrie laringospasmul, ce poate fi recunoscut printr-un inspir zgomotos (stridor laringian). *Convulsiile generalizate* sînt rare la adult și îmbracă un aspect tonicoclonic. Ele interesează toată musculatura scheletică și netedă și pot fi ușor confundate cu epilepsia. Ca și laringospasmul, convulsiile generalizate sînt mai frecvente la copii. **Manifestările senzitive.** Acestea se caracterizează prin senzații de amorțeală, arsură și furnicături localizate la extremități și perioral. Ele pot fi prezente și în afara episoadelor acute, dar sînt de intensitate mult mai mică. Atunci cînd amploarea lor crește, pot prevesti declanșarea episoadelor paroxistice de **H. Manifestările vegetative** sînt expresia hiperexcitabilității sistemului nervos vegetativ. Ele pot surveni și izolat, creînd o patologie de organ, adesea interpretată greșit. *Spasmul bronșic* se manifestă ca o criză pseudoastmatică. Testele alergologice sînt de obicei negative. În schimb, electromiograma este totdeauna pozitivă și caracteristică spasmofiliei. Terapia cu calciu și vitamină D ameliorează manifestările clinice. *Aparatul cardiovascular* răspunde **H.** severe prin palpitații, tahicardii paroxistice și prin senzație de opresiune precordială, cu iradiere spre baza gîtului. Uneori, în timpul crizei pot să apară fenomene de tip anginos, cu caracter tranzitor, produse — probabil — prin spasmul arterelor coronare. Alteori, aceste spasme vasculare se pot instala la nivelul extremităților superioare sau inferioare, creînd senzația de „deget mort" sau crize de tip Raynaud. *Aparatul digestiv* răspunde scăderii calcemiei prin spasme localizate la diferite niveluri. În criza de tetanie se instalează spasmul faringoesofagian și diafragmatic. Spasmul pilloric poate sugera o boală ulceroasă, mai ales că decompensarea spasmofiliei are un evident caracter sezonier (primăvara și toamna tîrziu). Spasmul gastric, localizat de regulă în treimea mijlocie a stomacului, poate declanșa dureri epigastrice extrem de violente. La nivelul intestinului subțire și al colonului apar crampe sub forma unor colici, foarte puternice care, deseori, manifestîndu-se izolat, pot fi etichetate ca un abdomen acut. În alte cazuri sînt depistate stări atonospastice, cu meteorism instalat rapid și oprirea tranzitului intestinal. În astfel de situații, tabloul clinic devine dramatic, ducînd la confuzii de diagnostic și la atitudini terapeutice inadecvate. **Encefalopatia hipocalcemică** reprezintă una dintre manifestările grave ale **H.** Ea se caracterizează prin crize anxioase, stări confuzionale și depresive, halucinații, fenomene paranoide și delir de persecuție. Cel mai frecvent întîlnite sînt stările de adîncă depresie, care pot merge pînă la tendința de suicid. O formă aparte este cea care îmbracă aspectul de pseudotumoră cerebrală. Deși rară, ea oferă un tablou dramatic, caracterizat prin cefalee tenace, „în cască" sau migrenoidă, vărsături cu caracter central, crize comițiale și edem papilar bilateral. Afectarea diencefalică explică apariția acceselor febrile sau a subfebrilităților de lungă durată, crizele de sudorație, alterarea comportamentului alimentar (crize de bulimie sau inapetență). **Semne clinice.** Diagnosticul clinic al **H.** este întărit de prezența semnului Chvostek, Trousseau, Weiss, Lust și a tulburărilor trofice. *Semnul facial al lui Chvostek* este cel mai sensibil la hiperexcitabilitatea neuromusculară. El se obține prin percuția obrazului la nivelul liniei care unește

Scanned with OKEN Scanner

lobul urechii cu comisura labială, sub apofiza zigomatică. Contracţia în secusă a buzei superioare în jumătatea sa medială confirmă diagnosticul de spasmofilie. În cazuri avansate se produce şi contracţia unilaterală a aripii nasului sau a întregii hemifeţe. *Semnul Trousseau* este al doilea ca importanţă, după Chvostek. Sensibilitatea sa este crescută, dacă bolnavul este supus unei hiperpnei provocate timp de 3 minute. Se comprimă braţul bolnavului cu un garou, iar după un minut se începe hiperventilaţia (30—40 respiraţii/min), timp de 3 minute. La sfîrşitul hiperpneei sau chiar mai repede apare „mîna de mamoş". *Semnul Weiss* constă în contracţia medială a sprîncenei la percuţia marginii externe a acesteia. *Semnul Lust* rezidă în flexia dorsală şi adducţia externă a piciorului la percuţia sciaticului popliteu, în dreptul capului peroneului. *Tulburările trofice*, cu valoare diagnostică pentru **H.** sînt reprezentate de leuconichie, friabilitatea părului, paradontopatii. DIAGNOSTIC PARACLINIC ŞI DE LABORATOR. **Electrocardiograma.** Criteriile ECG ale **H.** sînt: prelungirea intervalului QT, scurtarea complexului QRS şi, în cazuri rare, modificarea mergînd pînă la inversarea undei T. **Electromiograma** furnizează datele cele mai interesante pentru diagnosticul spasmofiliei şi tetaniei. Traseul este caracteristic atunci cînd apar cu regularitate potenţiale grupate sub formă de descărcări repetitive cu dublete, triplete sau multiplete, ce se succed la intervale de 4—12 milisecunde, cu o frecvenţă de descărcare de 85—250/secundă. Celelalte explorări paraclinice utilizate în precizarea etiologiei **H.** şi a consecinţelor sale organice nu au un caracter de urgenţă, ele fiind folosite doar pentru aprecierea stării funcţionale a paratiroidei în cazurile latente de spasmofilie (explorarea cu ^{45}Ca, hipocalcemia provocată cu EDTA etc.). **Examenul sîngelui.** *Calcemia totală* confirmă sau infirmă diagnosticul de **H.** Valorile normale nu exclud spasmofilia. *Fosforemia*, mai puţin utilizată, este utilă în precizarea diagnosticului etiologic. **Examenul de urină.** *Calciuria* este crescută la spasmofilicii cu secreţie insuficientă de parathormon. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. Criza acută de spasmofilie trebuie diferenţiată de criza isterică (stări contracturale condiţionate psihogen, Ca^{++} normal), criza epileptică (pierderea conştienţei, amnezie postcritică, pierderea involuntară de urină, calcemie normală), tetania prin hiperventilaţie, tetania gastrică (după vărsături abundente, cu alcaloză secundară), tetania neurogenă (prin afectarea trunchiului cerebral, calcemie normală), tetania cu hipomagnezie (magnezemie scăzută), tetania prin intoxicaţie cu fluoruri, tetania prin hipersecreţie de calcitonină (cancer medular cu stromă amiloidă a tiroidei). De asemenea, se face diagnosticul diferenţial etiologic (v. tab. 2, pag 132). EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. Evoluţia şi prognosticul sînt, în general, favorabile, dacă se înlătură factorii etiologici declanşatori şi favorizanţi. Unele forme de spasmofilie se pot vindeca spontan, prin normalizarea alimentaţiei sau reglarea endocrină a pacientului. În general, evoluţia spasmofiliei este trenantă pe fondul unei latenţe, în anumite situaţii apărînd crize de tetanie. În absenţa unei terapii adecvate, în cazurile severe pot apărea complicaţii de genul leziunilor diencefalice, sindrom anxios depresiv şi fobic cu tendinţă continuă spre suicid (cu remisie după o lungă perioadă de la normalizarea calcemiei) şi pseudoabdomen acut. La acestea se adaugă paradontopatiile, cataracta hipocalcemică, osteoporoză, osteomalacie etc. TRATAMENT. **Repausul la pat** este

Scanned with OKEN Scanner

indicat în toate cazurile care evoluează cu fenomene neuromusculare severe. O dată cu remisia crizei de spasmofilie se recomandă, totuşi, păstrarea repausului la pat, datorită persistenţei unei astenii moderate. Efortul fizic este reluat în mod treptat. **Regimul alimentar.** Dieta bolnavilor cu **H.** trebuie să fie bogată în lapte şi derivatele sale. Chiar dacă unele legume şi fructe conţin o concentraţie mai ridicată de calciu (250 g lapte = 850 g varză = 1 000 g portocale), prezenţa fibrelor alimentare leagă şi sustrag procesului de absorbţie intestinală calciul şi magneziul. În condiţiile unui regim alimentar echilibrat, organismul îşi normalizează balanţa calcică. Excesul prelungit al dietelor bogate în legume şi zarzavaturi depăşeşte, în anumite situaţii, capacitatea de absorbţie eficientă a necesarului de calciu. **Tratamentul crizei de tetanie.** Iniţial se administrează lent, i.v., 10—20 ml calciu gluconic din soluţia 10% (1—2 fiole) sau bromură de calciu, cîte 10—20 ml din soluţia 10% (1—2 fiole). Dat fiind efectul sedativ al bromului, se preferă utilizarea acestuia. În schimb, menţinerea administrării lente i.v. devine greoaie la bolnavii aflaţi în plină criză de tetanie, existînd pericolul injectării paravenoase şi al necrozării locale. De aceea se poate folosi gluconatul de calciu asociat cu diazepamul, 0,010 g (1 fiolă), administrat i.v. Gluconatul de calciu are avantajul că, după cedarea contracturii musculare, poate fi folosit şi i.m., pentru a preveni reapariţia atacului de spasmofilie (în **H.** prin tulburări de absorbţie). Cantitatea de calciu administrată i.v. variază în funcţie de severitatea **H.** Practic, nu se scoate acul din venă pînă nu se obţine relaxarea bolnavului. Rareori este necesară susţinerea tratamentului cu o perfuzie prelungită de calciu. Cantitatea totală de gluconat de calciu poate atinge, în cazurile trenante, 50—60 mg/zi. Cînd se asociază şi hipomagnezemie, administrarea i.v. a 1—2 g sulfat de magneziu în 15—20 min este utilă. În condiţiile declanşării tetaniei, în urma unei hiperventilaţii prelungite (după o emoţie, efort fizic etc.), pînă la pregătirea şi administrarea calciului i.v., pacientul este sfătuit să-şi ţină respiraţia timp de 20—30 de secunde. Totodată, dacă avem la dispoziţie o pungă de nailon, aceasta se aplică etanş pe faţa bolnavului care, fiind silit să inspire CO_2 rezultat din propriul său expir, va duce mai repede la refacerea stocului de acid carbonic din organism. În ambele situaţii se reduce alcaloza respiratorie şi se restabileşte concentraţia Ca^{++}. În multe ocazii, doar prin aceste măsuri, practicabile în orice condiţii, se poate înlătura criza de tetanie. **Tratamentul de întreţinere** se continuă după cedarea atacului de spasmofilie. Se folosesc, în acest sens, preparate de calciu cu administrare orală, vitamina D, sedative. Administrarea orală a calciului se face sub forma unor preparate ca lactatul de calciu, calciu efervescent, calciu gluconic şi clorocalcin. Doza de atac este de 2—3 g/zi, la care se adaugă, obligatoriu, un preparat de vitamina D, sub forma D_2 (ergocalciferol) şi D_3 (colecalciferol). Ambele preparate au aceeaşi eficienţă, dar efectul vitaminei D apare după 6—18 ore de la administrare, perioadă în care ea suferă procesul de activare hepatică şi renală. Calea de administrare nu prezintă avantaje deosebite, însă se preferă forma orală (în absenţa tulburărilor de absorbţie), care este mai facilă decît cea intramusculară. Doza de atac este de 600 000 u.i. la 10 zile, timp de o lună. Apoi, dacă sezonul este rece, se reduce cantitatea de calciu zilnică

Scanned with OKEN Scanner

la 2 g și vitamina D, la 1 fiolă la 2 săptămîni. Pe parcursul terapiei se urmărește calciuria, la început lunar, apoi la 2—3 luni; ea nu trebuie să depășească 250 mg/zi. Calcemia nu este un parametru de urmărit, întrucît se normalizează încă de la sfîrșitul crizei tetanice. În perioada de vară, dacă pacientul se expune la soare și simptomatologia a dispărut, se întrerupe administrarea de vitamină D. În cazurile de rezistență completă, parțială sau intermitentă, se folosește un produs hidroxilat al vitaminei D (tachystin), care trebuie administrat zilnic. Se dau 15 pic × 3 /zi. Medicația sedativă cu acțiune minoră se dovedește utilă în terapia spasmofiliei. Se folosește diazepamul, 10 mg (1 tb/zi), distonocalmul (1—3 tb/zi), rudotelul (1—3 tb/zi), meprobromatul (1—3 tb/zi). **Tratamentul profilactic.** Prevenirea crizei de spasmofilie se face printr-o alimentație bogată în lapte și derivate. De la caz la caz, se suplimentează aportul de calciu prin preparatele farmaceutice. În toate cazurile se dă cîte 1 fiolă de vitamină D buvabilă la 2 săptămîni. **Tratamentul etiologic.** Atunci cînd este posibil se înlătură factorul hipocalcemiant. Se tratează lambliaza (fasigyn, 4 tb în priză unică), suferința hepatică, renală, hipomagnezemia (trimagant, 3 tb/zi), pancreatita acută și se suplimentează aportul de calciu și vitamină D.

Tabelul 1

Etiologia hipocalcemiei

Hipoalbuminuria
Hipoparatiroidismul
Pseudohipoparatiroidismul
Hipomagnezemia
Scăderea aportului de vitamină D
Scăderea absorbției vitaminei D (malabsorbție)
Scăderea producției de 25(OH)D:
— boli hepatice
Creșterea metabolismului 25(OH)D:
— fenobarbital
— alcool
— glutetimidă
Creșterea pierderilor de 25(OH)D:
— sindrom nefrotic
— alterarea circulației enterohepatice
Scăderea producției de $1,25(OH)_2D$:
— boli renale
— ereditate
Hiperfosfatemie acută
Pancreatită acută
Metastaze osteoblastice
Excreția urinară de calciu
Sarcina și alăptarea

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2

Criterii de diagnostic diferențial între variatele forme etiologice ale hipocalcemiilor

	Ca	P	Fosfataza alcalină	PTH	Excitabilitate neuromusculară	Leziuni osoase
Hipoparatiroidism	↓	↑	↑N	↓	+++	—
Pseudohipoparatiroidism	↓	↑	↑N	↑	++	osteită fibrochistică
Hipercalcitoninemie	↓	↓	↓N	↑N	—	—
Hipovitaminoză D osoasă	↓	↓	↓N	↑N	—	osteomalacie
Hipovitaminoză D renală	↓	↑	↑N	↑	—	osteită fibrochistică
Hipomagnezemie	↓	↓	↓N	↓N	+—	—

↓ = scăzut
↑ = crescut
N↑ = normal spre ușor crescut
N↓ = normal spre ușor scăzut
+++ = intens pozitivă
++ = intensă
— = negativă
+— = neutră

HIPOGLICEMIE (H.), sindrom clinic cu manifestări predominant neuropsihice, produs prin reducerea concentrației sangvine a glucozei sub valorile normale. Acestea sînt apreciate (prin metoda glucozo-oxidazei) la 60 mg%, pentru glucoza plasmatică și la 50 mg%, pentru glucoza din sîngele total. Există mari variații individuale ale pragului de instalare al **H.**, fiind subiecți care suportă fără nici un fel de acuze reduceri ale glucozei plasmatice chiar sub 50 mg%. Explicația este dată de gradul de integritate morfofuncțională a sistemului nervos central (asupra căruia acționează preponderent **H.**), starea circulației cerebrale, capacitatea creierului și a altor țesuturi de a utiliza în locul glucozei alte substraturi energetice, rapiditatea scăderii glicemiei și durata acesteia etc. De aceea, în practica clinică, sindromul hipoglicemic se definește doar dacă reducerilor glicemice li se asociază manifestările clinice ale **H.** CADRUL ETIOPATOGENIC ȘI LEZIONAL. Cauzele producerii **H.** sînt redate în tab. 1 (pag. 145). **H.** organice evoluează cu glicemii scăzute după postul nocturn, iar cele funcționale, după aportul alimentar. *Terapia insulinică* este, de departe, cea mai frecventă cauză de producere a **H.**, atît la diabeticii insulinodependenți, cît și la unele persoane sănătoase. La diabetici, **H.** rezultă prin supradozarea dozei de insulină, asigurarea unui aport

de glucide insuficient, creşterea intervalului între mese sau de la injecţia de insulină pînă la masă, accelerarea tranzitului intestinal cu evacuarea rapidă a alimentelor ingerate, eforturi fizice intense (mişcarea fizică creşte captarea musculară a glucozei), scăderea bruscă a necesarului de insulină (postpartum, eradicarea unor infecţii severe etc.), reducerea greutăţii corporale (excesul ponderal este factor de insulinorezistenţă), forţarea echilibrării metabolice, folosirea unor preparate de insulină înalt purificate (care implică o insulinorezistenţă mai mică) fără reducerea corespunzătoare a dozelor, schimbarea locului de injectare dintr-o zonă nodulară, fibrozată, într-o zonă cu absorbţie normală, asocierea ingestiei de alcool (blochează gluconeogeneza) şi antidiabetice orale, propanololul (scade mobilizarea hepatică a glucozei; la nevoie se utilizează doar blocanţi selectivi ai receptorilor B_1 de tipul atenolol, metaprolol, acebutolol), oxitetraciclina (potenţează insulina), instalarea menstruaţiei (scăderea secreţiei de progesteron scade insulinorezistenţa), a remisiunilor spontane, insuficienţei renale (scade clearence-ul insulinic), a insuficienţei suprarenale (catecolaminele şi glucocorticoizii au acţiune antiinsulinică). La persoanele nediabetice, utilizarea insulinei în psihiatrie, în scopul inducerii de şocuri, poate determina instituirea unor **H.** prelungite şi a unor leziuni cerebrale ireversibile. Sînt, de asemenea, întîlnite cazuri cînd insulina este folosită în scopul suicidului. *Sulfamidele antidiabetice* produc **H.** mai puţin frecvente decît cele induse de insulină. Ele se întîlnesc, mai ales, în cazul folosirii sulfamidelor hipoglicemiante, de genul glibenclamidului sau clorpropamidului şi mult mai rar în cazul tolbutamidului. **H.** apare prin supradozarea medicamentelor, asigurarea unui aport insuficient de glucide, insuficienţă renală sau hepatică, asocierea de alcool sau a unor medicamente. Tipul şi mecanismele prin care unele medicamente cresc efectul hipoglicemiant al sulfamidelor hipoglicemiante sînt redate în tab. 2 (pag. 146). În contrast cu sulfonilureicele, *biguanidele*, luate singure, nu produc **H.**. *Alcoolul etilic*, în afara faptului că potenţează efectul hipoglicemiant al insulinei şi sulfamidelor hipoglicemiante produce, prin el însuşi, **H.** severe şi recidivante. Cei mai vulnerabili sînt alcoolicii cronici şi denutriţii. La aceştia, cît şi la persoanele sănătoase deprivate de aportul nutritiv, ingestia de etanol poate declanşa apariţia **H.** în decurs de 6—36 ore. Acest lucru se datorează blocării gluconeogenezei şi glicogenolizei hepatice, unui posibil consum periferic crescut al glucozei, cît şi reducerii secreţiei de hormon somatotrop (cu efect antiinsulinic). *Acidul salicilic*, salicilaţii şi derivaţii lor au un efect hipoglicemiant recunoscut de peste 100 de ani. El se observă nu numai în cazul administrării unor doze excesive (mai mari de 4—6 g pe zi), ci şi în insuficienţa renală (împiedică eliminarea normală a salicilaţilor). De asemenea, înlocuirea corticoterapiei prelungite (generează insuficienţa suprarenală funcţională) cu salicilaţi poate fi responsabilă de constituirea **H.** Se pare că salicilaţii inhibă gluconeogeneza, cresc utilizarea glucozei periferice şi restabilesc, într-o oarecare măsură, secreţia de insulină (în diabetul de maturitate). *Hipoglicina* este un agent hipoglicemiant extras din fructele necoapte de *Bliglia sapida*. Ea este responsabilă de instalarea unui sindrom clinic caracterizat prin vărsături abundente, stare de şoc şi comă hipoglicemică. **H.** rezultă din inhibarea gluconeogenezei hepatice (prin inhibarea oxidării acizilor

Scanned with OKEN Scanner

grași) și creșterea utilizării periferice a glucozei. *Pentamidina* este o substanță cu acțiune toxică asupra unor protozoare parazite. În tratamentul prelungit produce citoliza celulelor beta-pancreatice, fenomen însoțit de creșterea tranzitorie a insulinemiei (implicit, apariția H.), dar ulterior, duce la instituirea diabetului zaharat. *Perhexilina* este o substanță utilizată ca agent vasodilatator. Ea poate produce accidente hipoglicemice severe. *Isoproterenolul și THAM*-ul induc H. prin stimularea eliberării de insulină. *Insulinoamele* sînt tumori insulinosecretante, derivate din proliferarea celulelor beta-pancreatice. Se întîlnesc într-o frecvență mai mică, de 1 la 100 000 de cazuri. Majoritatea acestor tumori (70—85%) au un caracter benign. În funcție de aspectul ultrastructural al granulelor secretorii, insulinoamele se împart în 4 categorii: tumori cu granule β tipice, tumori cu granule β tipice dar și atipice, tumori cu granule β atipice și tumori virtual fără granulații. Secreția lor insulinică este nesupusă mecanismelor fiziologice de inhibiție impusă de reducerea glicemiei. *Nesidioblastoza* este o afecțiune rară, prezentă la copii, ce se caracterizează prin metaplazia și proliferarea, din epiteliul canaliculelor pancreatice, a celulelor endocrine insulinosecretorii și constituirea de microadenoame în pancreas. *Neoplasmele extrapancreatice* pot fi cauza unor **H.** severe. Aproape 45% din acestea au o origine mezenchimală, 23% sînt hepatoame, 10% sînt carcinoame, 8% sînt tumori gastrointestinale, 6% sînt limfoame, iar restul de 8% includ alte origini tumorale. Ele intervin în constituirea **H.** prin consumul exagerat de glucoză, scăderea producției hepatice de glucoză (blocarea gluconeogenezei și a glicogenolizei sub acțiunea toxinelor tumorale) și secreția unor substanțe cu acțiune insulin-like. Dintre acestea, cele mai reprezentative sînt $NSILA_s$ și $NSILA_p$, peptide cu importantă acțiune hipoglicemiantă. Se pare că $NSILA_p$ este mai mult un marker tumoral, întrucît se întîlnește și la bolnavi cu neoplasme neînsoțite de hipoglicemie. *Insuficiența endocrină* reprezintă o cauză importantă, deși nu foarte frecventă, a **H.** Deficitul glucocorticoid, apărut în insuficiența suprarenală acută sau cronică, în panhipopituitarism, se asociază scăderii rezistenței la acțiunea periferică a insulinei și micșorării gluconeogenezei. Deficitul de hormon de creștere duce la **H.** doar în posturile prelungite, prin reducerea gluconeogenezei și a lipolizei (acizii grași liberi competiționează cu utilizarea periferică a glucozei). Deficitul de catecolamine (insuficiență medulosuprarenală) induce **H.** prin creșterea utilizării periferice a glucozei, scăderea glicogenolizei și gluconeogenezei și a lipolizei. Deficitul izolat al secreției de glucagon este extrem de rar întîlnit. Prezența sa ar putea duce la **H.** prin scăderea glicogenolizei, a gluconeogenezei și a lipolizei. Reducerea secreției tiroidiene se însoțește de scăderea glicogenolizei hepatice și a gluconeogenezei. *Insuficiența hepatică severă*, apărută în cursul hepatitelor acute virale, toxice sau medicamentoase, cît și a cirozelor în stadiul preterminal este responsabilă de constituirea **H.**, datorită incapacității ficatului de a elibera în circulație o cantitate suficientă de glucoză. Acest lucru se instituie cînd este afectat mai mult de 80% din parenchimul hepatic. Unele boli hepatice congenitale, îndeosebi glicogenozele tip I, III, V și IX produc **H.** prin scăderea glicogenolizei și gluconeogenezei. Deficitul de glicogensintetază anulează capacitatea ficatului de a-și reface rezervele de glicogen. Alterarea gluconeogenezei apare în „boala siropului de arțar", care se însoțește de asemenea de **H.** Insuficiența

Scanned with OKEN Scanner

cardiacă congestivă favorizează apariţia **H.** prin afectarea hepatică secundară. *Stările infecţioase supraacute* pot induce **H.** prin blocarea toxică a gluconeogenezei. *Insuficienţa renală terminală* poate fi responsabilă de declanşarea unei **H.** prin denutriţie, dispariţia neoglucogenezei renale şi, mai ales, prin creşterea insulinemiei, care nu mai este distrusă şi/sau eliminată renal. *Afecţiunile autoimune* se pot însoţi de **H.** prin apariţia de anticorpi antiinsulinici la indivizii care nu au făcut niciodată insulină. În general, astfel de fenomene se întîlnesc mai ales la vechii basedowieni trataţi cu carbimazol sau la cei cu lupus indus medicamentos. Se pare că secreţia de insulină este exagerată în faţa stimulului glicemic. O parte din aceasta este blocată de anticorpi, ceea ce impune, pentru reducerea glicemiei, eliberarea de către pancreas a unor cantităţi foarte mari de insulină. În astfel de condiţii apare **H.** Mai rar s-au descris **H.** în prezenţa autoanticorpilor faţă de receptorul insulinic. Se pare că **H.** este produsă prin acţiunea insulin-like a acestor anticorpi. *Sarcina* se poate însoţi de **H.**, mai des în primul trimestru, datorită utilizării crescute a glucozei de către placentă şi instituirii disgravidiei, ce împiedică alimentaţia normală a gravidelor. *Intoleranţa ereditară la fructoză* este o afecţiune metabolică cu caracter autosomal recesiv. Ea se caracterizează prin lipsa hepatică a aldolazei fructozo-1-fosfat, ceea ce determină, în cazul ingestiei de fructoză, acumularea unor cantităţi mari de fructozo-1-fosfat. Aceasta, la rîndul ei, induce inhibiţia în continuare a fosforilării fructozei, reducerea fosforilazei şi, implicit, a glicogenolizei, scăderea activităţii aldolazei fructozo-1,6-difosfat şi, implicit, a gluconeogenezei. *Deficitul fructozo-1,6-difosfatazei* duce la scăderea posibilităţii de stocare a glicogenului hepatic, provenit din gluconeogeneză. **H.** apare după un post prelungit de 12—24 ore. *Galactozemia* este o afecţiune metabolică care se însoţeşte de **H.** în cazul ingestiei de galactoză. În aceste condiţii se produce inhibiţia activităţii unor enzime ce împiedică eliberarea hepatică a glucozei. *Hipernutriţia parenterală prelungită* se însoţeşte de **H.**, la întreruperea perfuzării, datorită persistenţei unor efecte reziduale insulinice în urma stimulării susţinute a secreţiei β-pancreatice. **H.** *de origine digestivă* se întîlneşte la bolnavii care prezintă ulcer gastroduodenal sau care au suferit o intervenţie chirurgicală de genul gastrectomiei, gastrojejunostomiei sau piloroplastiei. Aceste intervenţii permit, de cele mai multe ori, evacuarea rapidă a glucidelor din stomac în segmentul intestinal şi iniţierea unei hiperglicemii timpurii. Reacţia pancreatică este violentă, descărcînd în circulaţie mari cantităţi de insulină care, într-o fază următoare (la 1—3 ore după masă), produc **H.** În prezent se acceptă faptul că pătrunderea rapidă a alimentelor în intestinul subţire este responsabilă de eliberarea unor factori care, alături de glucoză sau chiar înaintea ei, stimulează secreţia β-pancreatică. Aceşti factori sînt reprezentaţi de secretină, enteroglucagon, colecistokinină şi GIP-ul. **H.** *reactivă spontană* se întîlneşte îndeosebi la indivizii emotivi, cu o labilitate psihică importantă. Ea este declanşată, de cele mai multe ori, de ingestia de glucide. Această entitate clinică este conturată doar dacă manifestărilor clinice li se asociază o glicemie, în plasma venoasă, de 45 mg% sau chiar mai puţin, în urma efectuării toleranţei orale la glucoză timp de 6 ore. Răspunsul insulinic crescut a fost observat doar la 50% din pacienţii cu **H.** reactivă spontană. În celelalte cazuri se bănuieşte o sensibilitate excesivă a receptorilor insuli-

Scanned with OKEN Scanner

nici la insulină, precum și intervenția altor mecanisme. *Prediabetul la obezi* se însoțește de apariția postprandială a unei insulinosecreții întîrziate și ample, capabilă de a induce **H.** în următoarele 4—5 ore. În absența corecției excesului ponderal, acești pacienți devin, în timp, diabetici, prin epuizarea rezervelor β-pancreatice. **H.** *indusă de leucină* apare la unii copii în primele 6 luni de viață. Se pare că aceasta induce un răspuns insulinic excesiv, pe fondul persistenței unei hiperinsulinemii bazale. Se constată, de asemenea, constituirea hipertrofiei și hiperplaziei β-pancreatice. Administrarea de leucină i.v., în doză de 75 mg kg/corp, duce la scăderea glicemiei cu 50% din valoarea bazală, în 20—45 de minute. La 5—6 ani, sensibilitatea la leucină dispare și valorile glicemiei revin la normal. **H.** *alimentară* poate apare în urma ingestiei unui prînz bogat în dulciuri concentrate, cu absorbție rapidă (prăjituri, bomboane etc.), dacă se asociază ingestiei de ceai, cafea sau coca-cola, cu important efect insulinosecretor. **Patogenia manifestărilor H.** *Manifestările neuropsihice* reflectă suferința țesutului cerebral supus penuriei de glucoză. Structurile nervoase superioare, care asigură funcțiile neurologice cele mai evoluate, sînt acelea care prezintă, în stare normală, cel mai înalt consum de glucoză. Ele sînt primele care suferă de reducerea aportului glucidic. În ordinea afectării sînt interesate următoarele structuri nervoase: cortexul cerebral, nucleul caudat, talamusul, bulbul rahidian, măduva spinării și nervii periferici. Această inegalitate a sensibilității la lipsa de glucoză explică desfășurarea gradată a manifestărilor nervoase, într-o succesiune din ce în ce mai gravă. Corespondența dintre afectarea diferitelor compartimente cerebrale și simptomatologia clinică este prezentată în tab. 3 (pag. 146). Primele modificări ale dinamicii cerebrale, ca perturbarea atenției și secusa musculară, apar la glicemii mai mici de 55 mg%. Totuși, mulți subiecți rămîn asimptomatici la acest nivel glicemic. Nu există un paralelism strict între manifestările nervoase și nivelul glicemiei. Această discordanță se datorează rezervelor de glicogen din S.N.C. (apreciate la 2 g). În plus, în caz de necesitate, creierul apelează și la alte substraturi energetice, a căror folosință însă este limitată. Sînt oxidați corpii cetonici, lactatul și glicerolul. În **H.**, lactatul suplinește 25% din necesarul de glucoză. Cînd carența de glucoză este cronică (mai mult de cîteva zile), creierul se adaptează prin întrebuințarea substraturilor energetice neglucidice. În aceste condiții se apelează la utilizarea corpilor cetonici, glucoza trecînd pe un plan secundar. Prin scăderea acută a glicemiei (substratul energetic principal al structurilor nervoase), pompa ionică celulară nu mai funcționează, iar transferul ionic transmembranar se face în funcție de gradientul de concentrație. Se constată un eflux important al K^+ din celule, urmat de pătrunderea în celule a Ca^{++} și Na^+. Într-un stadiu intermediar, eliberarea de K^+ este reversibilă. După o oră de la declanșarea **H.**, în absența corectării, se constată creșterea concentrației de sodiu celular și scăderea marcată a K^+. Aceste fenomene apar în focar și tind să se generalizeze. De asemenea, lipsa substratului energetic inițiază eliberarea de toxine de către celulele afectate. Interacțiunea dintre aceste toxine și receptorii membranari ai anumitor neuroni determină efecte neurotoxice care explică necroza neuronală selectivă. În acest proces sînt implicați aspartatul și glutamatul, împreună cu pierderea de neurotransmițători inhibitori, ca gamaaminobutiratul. Se constată, totodată, creșterea fluxului sangvin

Scanned with OKEN Scanner

cerebral la valori de 2 ori mai mari decît în condiţii fiziologice. Faptul permite ca, alături de acumularea tisulară a sodiului, de eliberarea unor substanţe de degradare, osmotic active, de creşterea concentraţiei interstiţiale a potasiului (efect vasodilatator) şi de reducerea glicemică (măreşte permeabilitatea capilară), să se instituie edemul cerebral. Acesta, alături de tulburările hidroelectrolitice şi perturbările de depolarizare membranară, este responsabil de instalarea manifestărilor neurologice ale **H.** Prin vasodilataţia excesivă, cît şi prin efectul toxic capilar al unor produşi de degradare, se produc sufuziuni sangvine interstiţiale responsabile de constituirea manifestărilor cerebrale durabile, cît şi a sechelelor. Administrarea de glucoză în timp util face ca tulburările neurologice să dispară rapid. Dacă creierul a fost prea mult timp lipsit de glucoză, modificările tind să devină ireversibile. Se instituie astfel encefalopatia posthipoglicemică, care se însoţeşte de o deteriorare intelectuală durabilă, putînd merge pînă la demenţă. Poate apare, de asemenea, un sindrom Parkinson, o hemiplegie, un sindrom coreoatetozic sau o stare de decerebrare însoţită, mai devreme sau mai tîrziu, de moarte. Atingerea sistemului nervos periferic duce la deficit motor distal care interesează atît membrele superioare, cît şi cele inferioare. Se asociază, totodată, amiotrofia distală a extremităţilor. *Manifestările cardiovasculare* sînt expresia stimulării exagerate a axului simpato-adrenergic. Neuroglicopenia determină un răspuns hipotalamic care, prin sistemul nervos simpatic, stimulează direct glicogenoliza hepatică şi eliberarea adrenalinei şi noradrenalinei din medulosuprarenală. Prezenţa unor concentraţii crescute de catecolamine în sînge explică apariţia tulburărilor de ritm cardiac, creşterea valorilor tensionale (prin vasoconstricţie periferică şi tahicardie), declanşarea crizelor de angină pectorală (mai ales la cei cu insuficienţă coronariană cronică) sau chiar a infarctului de miocard. Durerea anginoasă este legată nu atît de carenţa glucidică a miocardului, cît de creşterea efortului contractil al cordului impusă de vasoconstricţia difuză periferică, de mărirea consumului de oxigen şi de favorizarea hiperagregabilităţii plachetare secundară hipercatecolaminemiei. Trebuie, de asemenea, menţionat că administrarea rapidă şi masivă de soluţii glucozate hipertone, în scopul combaterii **H.** severe, se însoţeşte de inducerea unui aport hidric şi osmolar brutal care, în cazul bolnavilor cu insuficienţă cardiacă, poate precipita un edem pulmonar acut. *Manifestările digestive* sînt expresia stimulării bulbare a nucleului vagal. Acţiunea parasimpatică asupra stomacului explică, în parte, apariţia senzaţiei de foame imperioasă (prin stimularea secreţiei acide gastrice), cît şi a durerilor cu caracter de crampă, resimţite de bolnav în epigastru. Uneori se asociază şi vomismente. *Manifestările cutanate* sînt rezultatul acţiunii catecolaminelor. Prin efectul vasoconstrictor al acestora apare paloarea extremităţilor şi a feţei. De asemenea, stimularea secreţiei sudorale explică prezenţa transpiraţiilor reci. DIAGNOSTIC CLINIC. Simptomatologia **H.** este datorată reacţiei adrenergice şi neuroglicopeniei (v. tab. 4, pag. 147). În faza iniţială a **H.** acute predomină manifestările adrenergice, pentru ca în condiţiile persistenţei carenţei glucozice să devină dominante semnele de neuroglicopenie. Simptomatologia este variabilă de la un subiect la altul, fiind în general mai severă şi apărînd la niveluri mai ridicate ale glicemiei la vîrstnici, comparativ cu tinerii. De asemenea, amploarea şi diversitatea manifestărilor este diferită în funcţie de gradul de gravitate al **H.** Semne şi

Scanned with OKEN Scanner

simptome generale. Bolnavii sînt palizi sau congestionaţi, acoperiţi de transpiraţii reci, au senzaţie de tremor interior şi iritabilitate inexplicabilă. Temperatura corpului este scăzută cu 2—3 grade. În **H.** severe, respiraţia devine stertoroasă sau de tip Cheyne-Stokes. Greutatea corporală poate fi crescută la cei cu **H.** frecvente, atît organice cît şi funcţionale, sau scăzută în tumorile hipoglicemiante extrapancreatice, ca şi în insuficienţa suprarenală sau pituitară. **Manifestările neuropsihice.** În formele uşoare şi medii ale **H.**, bolnavii prezintă astenie inexplicabilă, parestezii la nivelul feţei şi extremităţilor, senzaţie de vertij, accese migrenoase, agitaţie, incoerenţă, stări depresive cu tendinţă melancolică, negativism, mutism, tulburări de acomodare vizuală, diplopie pasageră, disartrie, acufene, tremurături ale corpului, tendinţă la acte delictuale, somnambulism. În coma hipoglicemică se produce o alterare brutală a stării de conştienţă, cu o simptomatologie neurologică bogată: convulsii generalizate sau focale de tip jacksonian, clonii epileptoide la nivelul piciorului şi rotulei, trismus izolat sau integrat într-un tablou de agitaţie extremă sau hipertonie difuză pseudotetanică, hiperreflectivitate osteotendinoasă, semnul Babinski pozitiv bilateral, hemiplegii sau monoplegii, paralizie facială şi oculomotorie. Aceste paralizii se instalează în mod paroxistic, şi dispar rapid şi total dacă glicemia a fost restabilită la parametrii normali în timp util. Reflexele corneene dispar în stadiile avansate ale comei hipoglicemice. Dacă normalizarea glicemiei nu se face în timp util, multe din manifestările neuropsihice pot deveni definitive. **Manifestările cardiovasculare.** În **H.** acute bolnavii prezintă creşteri ale tensiunii arteriale, care contribuie la agravarea cefaleei şi la declanşarea unor manifestări de insuficienţă coronariană. La vîrstnici se constată apariţia atacurilor de angină pectorală, care prezintă caractere particulare. Ele se declanşează în afara efortului, la un interval mai mare de la ultimul aport alimentar şi cedează rapid după ingestia de glucide. Uneori, dacă **H.** este severă, se poate precipita instalarea unui infarct acut de miocard. Acesta se constituie mai ales la diabeticii vîrstnici. În **H.** se constată totodată apariţia palpitaţiilor, tahicardiei şi pulsului accelerat. Acestea sînt expresia tulburărilor de ritm ale inimii. Tahiaritmiile şi insuficienţa coronariană explică prezenţa dispneei. Ea este consecinţa insuficienţei de pompă a cordului, supus unei activităţi contractile crescute. În unele cazuri este favorizată instalarea edemului pulmonar acut. **Manifestări digestive.** Bolnavii prezintă o stare de rău general, pe fondul căreia apar senzaţia de foame imperioasă, dureri abdominale în epigastru, senzaţia de greaţă şi de vărsătură. În ciuda acestor fenomene, toleranţa digestivă este păstrată, simptomatologia dispărînd o dată cu ingestia de glucide. La examenul clinic se poate constata prezenţa hepatomegaliei, consecinţă a tulburărilor de metabolism ereditare (glicogenoze), cît şi a unor formaţiuni tumorale abdominale secretante de substanţe insulin-like. DIAGNOSTIC PARACLINIC ŞI DE LABORATOR. **Glicemia.** Determinarea valorii acesteia este esenţială, însă fixarea unei limite nete sub care începe domeniul hipoglicemiilor este dificilă. Variaţiile sînt destul de însemnate de la un caz la altul. În general, reducerea glicemiei plasmatice sub 60 mg% se asociază, de cele mai multe ori, cu manifestările clinice ale **H.** **Insulinemia.** Aprecierea sa este de mare importanţă pentru stabilirea diagnosticului, diferenţiind **H.** care evoluează cu hiperinsulinism (insulinoame) de cele care evoluează cu valori scă-

Scanned with OKEN Scanner

zute ale insulinemiei (intoxicația cu etanol, deficiențe endocrine, insuficiență hepatică etc.). Determinarea ei prin radioimunoanaliză (RIA) este exprimată ca insulină imunoreactivă (IRI) în μu/ml. Valorile sale normale sînt cuprinse între 5—15 μu/ml, la persoanele sănătoase normoponderale, și între 40—50 μu/ml, la obezi (datorită insulinorezistenței periferice). Un raport între insulinemie și glicemie mai mare de 0,30 exprimă prezența unui hiperinsulinism. Date cu interes practic pot fi obținute cu ajutorul următoarei formule:

$$\frac{\text{insulină plasmatică (μu/ml)} \times 100}{\text{glucoză plasmatică (mg\%)} - 30}$$

Valori sub 30 se găsesc la persoanele sănătoase, sub 100 la obezi și peste 150 la cei cu insulinoame. În contrast cu persoanele prezentînd insulinoame, la cei cu tumori hipoglicemiante extrapancreatice insulinemia este scăzută, reducîndu-se aproape la zero în timpul postului (v. etiologie). **Proinsulina.** Valoarea sa normală variază între 0,05—0,4 ng/ml, fiind mai crescută la obezi. Cea mai frecventă și accentuată creștere a ei se observă la bolnavii cu insulinom. În astfel de situații raportul proinsulină/insulină depășește 0,25 și este cu atît mai mare cu cît posibilitatea de malignizare a tumorii secretante este mai crescută. **Peptidul C.** Component al proinsulinei, este eliberat în sînge în cantități echimoleculare cu insulina. Valoarea sa normală este $1 \pm 0{,}23$ ng/ml. În hiperinsulinismul endogen, peptidul C este crescut. Nivelul său plasmatic este scăzut în **H.** induse prin administrare de insulină exogenă. Determinarea sa este utilă și în rarele cazuri de diabet insulinodependent la care se instalează un insulinom. **Gonadotrofina corionică umană.** Este o determinare mai laborioasă, utilă în diferențierea formelor benigne de cele maligne ale insulinoamelor. Nivelul ei crește în caz de neoplazie. **Anticorpii antiinsulinici.** Determinarea acestora este utilă în diagnosticarea **H.** de cauză autoimună (v. etiologia), cît și a celei induse de administrarea prelungită a insulinei exogene, dar necunoscută celor din anturaj. Trebuie menționat că folosirea insulinelor înalt purificate nu duce la formarea de anticorpi antiinsulinici, cantitativ detectabili. **Sulfonilureicele.** Administrarea acestora poate mima prezența unui insulinom, atît clinic cît și biologic. Detectarea prezenței lor în sînge și urină stabilește diagnosticul. **Teste paraclinice.** Pentru a diagnostica unele **H.**, în absența unor date clinice și de laborator concludente, se întrebuințează anumite teste paraclinice. *Proba Conn* se realizează punînd bolnavul să consume, timp de trei zile consecutiv, un regim hipoglucidic, de aproximativ 1 200 de calorii, compus din 50 g glucide, 50 g proteine și 90 g lipide. Glicemia și insulinemia se verifică dimineața și de mai multe ori pe zi. În cazul apariției **H.**, acestea se recoltează înainte de administrarea glucozei, după care proba trebuie întreruptă. Totul se face sub supraveghere medicală. *Proba postului total* se efectuează timp de 3 zile consecutiv. Se poate asocia un grad de efort fizic moderat și periodic. Glicemia și insulinemia se recoltează din 6 în 6 ore sau cînd apar semne de neuroglicopenie. La persoanele sănătoase, după un post de 24—48 de ore se constată o scădere moderată a glicemiei și o reducere semnificativă a insulinemiei (30—40% din valorile măsurate după un post de 8—10 ore). În caz de insulinom, glicemia se reduce mult, în timp ce insulinemia este în limitele fiziologice, eventual ușor scăzută. În astfel de situații, de regulă, glicemia plasmatică este $\leqslant 40$ mg%, iar insulinemia, > 6 μu/ml. În deficiența de fructozo-1,6-difosfatază, postul induce **H.** și, simultan, hiperlactacidemie, cetoză,

hiperuricemie și hiperalaninemie. *Testul de toleranță la glucoză pe cale orală (TTGO)*, după recomandările O.M.S., se efectuează cu 75 g glucoză pentru adulți sau 1,75 g/kg-corp pentru copii. Se face la orice subiect suspectat de **H.** reactivă spontană sau **H.** de origine digestivă. În primul caz, reducerea glicemiei sub 45 mg% are loc la 3—5 ore de la debutul probei, iar în al doilea caz, în primele 2 ore. *Testul la insulină* este o procedură eficientă de a stabili creșterea sensibilității periferice la insulină, de a măsura răspunsul hormonilor de contrareglare și de a evalua hiperinsulinismul endogen. Testul se face dimineața, pe nemîncate, prin administrarea a 0,1 U insulină/kg-/corp. La 20, 30, 45, 60, 90 și 120 de minute după injecție se măsoară ACTH-ul, cortizolul, 18-OH dezoxicorticosteronul, adrenalina, noradrenalina, hormonul de creștere și glucagonul. La persoanele suspecte a avea deficit glucocorticoid sau al hormonului de creștere, testarea se face cu 0,05 U insulină/kg-corp, pentru a evita **H.** severe. Totodată, administrarea de insulină exogenă produce, la persoanele sănătoase, o supresie a insulinei endogene. Acest lucru este demonstrat prin scăderea concentrației de peptid C. În 90% din insulinoame, supresia nu se constată, găsindu-se concentrații ridicate ale peptidului C. Un test similar se poate face utilizînd insulină de pește. Aceasta este capabilă de a induce **H.** la om, dar prezintă avantajul că nu poate fi detectată prin metode uzuale RIA. În hiperinsulinismul endogen, în contrast cu persoanele sănătoase, insulina de pește nu inhibă secreția endogenă de insulină. *Testul la tolbutamid intravenos* (T.T. i.v.) se efectuează prin injectarea i.v., pe nemîncate, a unui gram de tolbutamid. Clasic, glicemia și insulinemia se recoltează la 0, 2, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 și 180 minute de la începutul probei. La persoanele sănătoase, glicemia scade în primele 30 de minute cu 35% din cuantumul inițial, revenind la normal după 90—120 minute. Alți autori consideră anormală nerevenirea glicemiei, într-un interval de 3 ore, la cel puțin 70% din valoarea bazală. În caz de insulinom, în primele 30 de minute se produce o scădere a glicemiei cu peste 50—60% din valoarea inițială, nivelul glicemic la 3 ore atinge doar 60% din valoarea ei bazală, rămînînd scăzut și după 3 ore. Acest test este totuși periculos, putînd declanșa **H.** grave. De aceea s-a sugerat limitarea sa la 3 determinări, în afara celui à jeun, efectuat la 1, 3 și 5 minute după injectarea tolbutamidului. Cînd concentrația insulinei plasmatice atinge sau depășește cu 100 μu/ml valorile bazale, se bănuiește prezența unui insulinom. Testul este pozitiv la 80% din cazurile cu hiperinsulinism endogen. La bolnavii cu **H.** reactive spontane, testul este negativ. Răspunsuri insulinemice exagerate, fără întîrzierea revenirii din **H.**, se constată în hepatopatii, acromegalie, hiperparatiroidism, obezitatea simplă. *Testul la glucagon intravenos* este mai puțin periculos decît cel efectuat prin injectarea de tolbutamid. Glucagonul stimulează creșterea glicemiei, la care se adaugă și cea insulinică. La pacienții cu tumori insulinosecretante, insulinemia depășește 150 μu/ml, în primele 15 minute, în 70% din cazuri. La aceeași categorie de bolnavi se constată o insulinemie de 60 μu/ml, la 30 de minute, de 40 μu/ml, la 45 de minute și de 20 μu/ml, la 60 de minute de la începerea testului. Acesta se efectuează prin injectarea i.v. a 1 g de glucagon, după care se recoltează glicemia și insulinemia la 15, 30, 45 și 60 de minute. Pentru diagnosticarea glicogenozelor, se injectează i.v. 0,03 mg/kg-corp de glucagon. În tipul I de glicogenoză (boala Von Gierke) nu se

Scanned with OKEN Scanner

produce, sub nici o formă, creşterea glicemiei, ci doar o ridicare a lactatului plasmatic. În tipul III de glicogenoză, răspunsul la glucagon este normal după alimentaţie, dar sărac după perioada de post. În tipul IV de glicogenoză, în care activitatea fosforilazică a ficatului este absentă, nu se constată nici un răspuns glicemic, iar în tipul IX b răspunsul este sărac. *Testul cu fructoză* se face pentru diagnosticarea intoleranţei ereditare la fructoză. Administrarea i.v. a 0,25 g de fructoză/kg-corp duce, la persoanele predispuse, la **H.** marcate, în contrast cu persoanele sănătoase, la care se constată o uşoară creştere a glicemiei. *Testul cu galactoză* (1,25—1,75 g/kg-corp) favorizează reducerea glicemiei în aproape 2/3 din cazurile de galactozemie. Este mai puţin folosit, datorită toxicităţii sale. *Testul cu leucină* produce un răspuns insulinemic crescut la mai mult de 70% din pacienţii cu insulinom şi o reducere a glicemiei cu peste 40% din valoarea bazală. La bolnavii cu intoleranţă ereditară la leucină se produce scăderea glicemiei cu peste 50% din valoarea bazală, în primele 45 de minute de la administrarea a 0,15 g/kg-corp de leucină pe cale orală. *Testul cu calciu i.v.* poate demonstra existenţa unui hiperinsulinom pancreatic prin injectarea a 4 mg de Ca^{++} kg-corp/oră, pe o perioadă de 4 ore. Combinarea unei perfuzii de glucoză cu calciu gluconic induce un răspuns insulinic plasmatic crescut, la 70—80% din cei cu insulinoame. *Testul de supresie cu diazoxid* (inhibă secreţia insulinică) este utilizat în scop diagnostic (hiperinsulinism endogen) şi terapeutic (insulinoamele inextirpabile chirurgical). Se folosesc fie 600 mg diazoxid dizolvat în 500 ml ser fiziologic şi perfuzat timp de 1 oră, fie 600 mg diazoxid administrat oral. În scop terapeutic, doza zilnică medie este de 100 mg, de 3 ori pe zi. *Examenul radiologic* evidenţiază hiperkinezia gastrică, factor determinant în apariţia **H.** alimentare, sau eventualele modificări gastrointestinale capabile să explice evacuarea rapidă a stomacului şi constituirea **H.** digestive (boală ulceroasă, piloroplastie, anastomoze gastrointestinale etc.). Pot fi decelate cu destulă dificultate eventualele compresiuni viscerale realizate de tumorile hipoglicemiante. Arteriografia selectivă a trunchiului celiac şi a arterei mezenterice superioare localizează tumorile în aproape 50% din cazuri. *Tomodensitometria şi echografia* ajută în stabilirea diagnosticului pentru tumorile care depăşesc 2—3 cm. *Electroencefalograma* indică, în **H.** acute, prezenţa unei activităţi lente cu ritm theta şi delta difuz şi simetric. Acestor tulburări li se pot asocia anomalii în focar, predominent temporale. Foarte evocatoare este sensibilitatea înregistrărilor obţinute prin hiperpnee. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. **H.**-ile trebuiesc diferenţiate de anumite *afecţiuni psihice* (isterie, nevroze, stări maniacodepresive etc., la care glicemia este însă normală; unele **H.** apar adesea pe teren nevrotic, ceea ce complică diagnosticul), *neurologice* (crize de epilepsie, narcolepsie, migrene, insuficienţă circulatorie cerebrală, hemoragie cerebrală, tumori cerebrale în care glicemia este normală sau chiar uşor crescută; unele **H.** se complică cu fenomene comiţiale, dar care apar după instalarea comei hipoglicemice şi nu înaintea constituirii comei, ca în epilepsie; prezenţa anumitor fenomene neurologice este perfect reversibilă şi rapidă după **H.** şi prelungită în alte circumstanţe etiologice; de asemenea, la cei cu ATS, **H.** se pot complica cu accidente vasculare cerebrale, explicînd prezenţa lor concomitentă), *cardiovasculare* (angina pectorală, pusee hipertensive, aritmii cardiace etc., în care glicemiile sînt normale sau crescute;

Scanned with OKEN Scanner

toate aceste entităţi clinice pot fi însă declanşate şi secundar H.-lor), *endocrine* (hipoparatiroidism — mioclonii pe fond hipocalcemic şi nu hipoglicemic; feocromocitom — puseu hipertensiv, transpiraţii, dureri abdominale, cefalee, palpitaţii pe fond hipercatecolaminemic şi nu H.; tireotoxicoză: stare de agitaţie extremă, tremurături ale extremităţilor, aritmii cardiace, transpiraţii pe fond de hipertiroidie şi nu H.), *metabolice* (coma diabetică — v. tab. 5, pag. 147), *intoxicaţii* (alcoolismul acut, barbituricele, morfina etc.). EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. Evoluţia şi prognosticul sînt favorabile cînd tratamentul este aplicat corect şi la timp şi cînd factorii favorizanţi sînt îndepărtaţi. În absenţa instituirii de urgenţă a aportului glucidic necesar menţinerii în limite fiziologice a glicemiei, H. acute duc la instalarea de leziuni ireversibile la nivelul sistemului nervos central şi aparatului cardiovascular, urmate sau nu de exitus. H.-le sînt cu atît mai dăunătoare cu cît se produc la bolnavi mai în vîrstă şi cu un sistem vascular cerebral mai alterat. Prognosticul H. uşoare şi medii, corect diagnosticate şi tratate, este bun. Cu cît fenomenele neurologice sînt mai accentuate, cu atît prognosticul bolnavilor este mai sumbru. Dintre sechelele neuropsihice posthipoglicemice mai des întîlnite sînt: tulburările comportamentale, manifestările maniacodepresive, demenţa, paraliziile nervilor faciali şi oculomotori, hemiplegiile sau monoplegiile, convulsiile jacksoniene, cefaleea trenantă etc. La nivelul cordului este posibilă instalarea infarctului de miocard şi a aritmiilor cardiace grave (tahicardia şi fibrilaţia ventriculară) care duc, de cele mai multe ori, la suprimarea vieţii. TRATAMENT. **Repausul la pat.** Se impune de la sine, întrucît starea de obnubilare, vertij, cefalee, tulburări vizuale etc. determină bolnavul să-şi întrerupă orice activitate. În cazurile extreme, care evoluează spre comă hipoglicemică, menţinerea poziţiei la orizontală se face instantaneu. După recăpătarea stării de conştienţă, deşi bolnavul poate să-şi reia destul de repede activitatea anterioară, se recomandă totuşi prelungirea repausului la pat, dat fiind starea de astenie pe care acesta o resimte; riscul de reapariţie a H. (prin creşterea sensibilităţii ţesuturilor periferice la insulină şi eventuala refacere incompletă a rezervelor de glucoză) şi trecerea unei perioade insuficiente pentru refacerea integrală a structurilor infracelulare din sistemul nervos central. Ulterior, activitatea fizică se reia progresiv, astfel încît, după aproape 24—48 de ore de la debutul unui accident hipoglicemic, aceasta să se poată desfăşura la parametrii anteriori. **Regimul dietetic.** Are o deosebită importanţă în terapia H. În cele organice se recomandă ca dieta să fie bogată în glucide lent absorbabile, care să asigure, în cursul nopţii, o glicemie peste pragul fiziologic inferior. Se adaugă un aport de hidraţi de carbon la ora 22, a cărui compoziţie să conţină îndeosebi pîine sau orez, capabile să menţină glicemia crescută o perioadă mai îndelungată. În caz de necesitate, dacă simptomatologia clinică anunţă instalarea H., se recurge la ingestia de dulciuri concentrate. În general, dieta este mai puţin eficientă în terapia H. organice decît în a celor funcţionale. În ultimul caz se urmăreşte restrîngerea la minimum a variaţiilor glicemiei. Creşterea acestora se însoţeşte, în mod secundar, de H. Pentru a o împiedica, se recurge la eliminarea sau limitarea extrem de severă a glucidelor concentrate (prăjituri, bomboane, zahăr etc.). Se preferă înlocuirea lor cu glucide avînd o absorbţie mai lentă şi o concentraţie mai redusă (pîine, paste făinoase etc.), dar şi ele trebuiesc consumate în cantităţi limi-

Scanned with OKEN Scanner

tate. Diferitele preparate culinare dulci, care conţin totodată cantităţi crescute de unt sau gălbenuş de ou, pot fi întrebuinţate, dar limitat, întrucît prezenţa grăsimilor împiedică absorbţia rapidă a glucidelor. Creşterea proporţiei de proteine alimentare nu modifică semnificativ glicemia. Cantitatea de glucide repartizată pe mese trebuie să fie cît mai mică. În acest caz se recomandă împărţirea pe 5—6 mese. În glicogenoza tip I, deoarece nu se poate elibera glucoză din ficat, ritmul hrănirii este mult mai rapid, aportul alimentar repetîndu-se la fiecare 2—3 ore. În cazul existenţei excesului ponderal, reducerea acestuia reprezintă o măsură esenţială, atît pentru dispariţia **H.** (se reduce hiperinsulinismul funcţional), cît şi pentru prevenirea instalării diabetului zaharat. Se impun măsuri dietetice speciale la cei cu **H.** apărute pe fond metabolic ereditar. În intoleranţa ereditară la fructoză se elimină zahărul, fructele şi sucul de fructe, iar în galactozemie — laptele. La diabeticii care fac **H.** frecvente (în afara celor cauzate de medicaţie) se restabileşte totalul zilnic de glucide, împărţirea sa pe mese, respectarea distanţei optime faţă de tipul de insulină administrat, aprecierea orientativă a suplimentului glucidic ce trebuie luat în funcţie de gradul de efort fizic depus etc. Alcoolul se limitează şi se interzice a fi consumat pe nemîncate. De asemenea, datorită creşterii evacuării gastrice şi a stimulării insulinosecreţiei, se limitează sau chiar se elimină consumul de cafea şi ceai chinezesc sau rusesc.

Tratamentul patogenic. Restabilirea rapidă a concentraţiei normale a glicemiei constituie obiectivul terapeutic imediat al **H.** acute. Dacă pacientul este conştient, i se dă să îngere zahăr, tablete de glucoză sau soluţii hipertone de glucoză; în formele uşoare de **H.**, în lipsa zahărului, consumul a 2—3 mere poate să fie de cele mai multe ori suficient pentru dispariţia manifestărilor clinice. Pentru preîntîmpinarea reapariţiei acestora se mănîncă şi 40—60 g de pîine, în scopul prevenirii scăderii concentraţiei glicemice a sîngelui. Dacă pacientul prezintă contractura maxilarelor sau se găseşte în stare de comă profundă, este necesară administrarea parenterală a glucozei. Aceasta se face doar pe cale intravenoasă, întrucît soluţiile glucozate hipertone injectate paravenos sau intramuscular produc necroze ale ţesuturilor învecinate. Se administrează glucoză hipertonă 10, 20 sau 33%, într-un ritm lent. În cazul injectării prea rapide a soluţiilor concentrate de glucoză există riscul apariţiei edemului pulmonar acut. Se introduce glucoză pînă cînd se obţine o glicemie normală persistentă sau chiar o uşoară hiperglicemie. Administrarea de glucide se continuă o perioadă de timp după dispariţia manifestărilor clinice, datorită pericolului reapariţiei **H.** Glucagonul este, alături de glucoză, un mijloc terapeutic important al **H.** acute. Eficienţa sa, exceptînd unele glicogenoze, este probată doar în **H.** recente, în care mai există rezerve suficiente de glicogen hepatic. Folosirea sa prezintă anumite avantaje: uşor de transportat, cu riscul de spargere a flaconului mai mic decît a fiolelor de glucoză 33%; se poate administra pe cale subcutanată sau intramusculară, acesta fiind un avantaj în tendinţa de ridicare a glicemiei la bolnavii agitaţi sau cu vene greu accesibile; creşterea glicemică se obţine după maximum 10 minute; restabileşte temporar glicemia, permiţînd însă bolnavului să se realimenteze pe cale digestivă. Glucagonul nu este eficient mai mult de 1,0—1,5 ore, de aceea pacientul trebuie să consume cel puţin 20 g de hidraţi de carbon, de îndată ce devine conştient, pentru a preveni reapariţia **H.** Se

Scanned with OKEN Scanner

pare că glucagonul nu reprezintă soluţia de ales în **H.** induse de sulfonilureice. Administrarea de glucoză şi glucagon este inofensivă şi rezolvă cea mai mare parte din **H.** acute. Mult mai rar este nevoie a se recurge la mijloace terapeutice suplimentare. Astfel, dacă bolnavul rămîne inconştient după o comă hipoglicemică prelungită, deşi glicemia este ridicată la aproape 200mg%, se continuă perfuzarea lentă de glucoză pentru menţinerea acestei glicemii şi se adaugă cîte 100—150 mg de hemisuccinat de hidrocortizon, din 4 în 4 ore, timp de 12 ore. Hemisuccinatul de hidrocortizon se pare că reduce edemul cerebral posthipoglicemic care împiedică restabilirea stării de conştienţă. Corticoizii mai sînt utili şi în caz de insuficienţă hipofizară sau suprarenală. În cazurile refractare la administrarea de glucoză şi hemisuccinat de hidrocortizon, se injectează 200 ml de manitol 20%, care nu în puţine cazuri restabilesc starea de conştienţă. **Tratamentul etiologic.** *Insulinoamele* beneficiază de exereza chirurgicală, cu condiţia ca aceasta să fie posibilă din punct de vedere tehnic (tumoră localizată şi uşor extirpabilă) şi să nu prezinte riscuri operatorii pentru bolnav (etate înaintată, ateroscleroză avansată etc.). În prezent, metodele moderne de explorare paraclinică permit localizarea tumorală insulinosecretantă. Uneori, identificarea tumorii nu este posibilă nici măcar intraoperator. Tehnicile chirurgicale variază de la simpla enucleere a adenomului, pînă la diferite tipuri de pancreatectomii. Pentru tumorile corporeocaudale (cele mai frecvente) se foloseşte hemipancreatectomia stîngă. În peste 60% din cazuri se obţine vindecarea pacientului. În general, ameliorarea medicală a **H.** preoperator permite luarea unor atitudini mai conservatorii în timpul operaţiei. Tratamentul medical al tumorilor benigne este rezervat bolnavilor care nu acceptă laparotomia sau cînd sînt contraindicaţii pentru operaţie. În astfel de situaţii, pe lîngă introducerea meselor frecvente, se asociază diazoxid. Acesta inhibă eliberarea insulinei din celulele beta-pancreatice, stimulează secreţia de glucagon, scade utilizarea periferică a glucozei, creşte concentraţia plasmatică a catecolaminelor (măresc neoglucogeneza şi glicogenoliza hepatică). El se administrează în doze de 150—600 mg pe zi. Din cauza retenţiei de sodiu şi apă, cu apariţia consecutivă a edemelor, diazoxidul se asociază cu tiazidele. În cazul unor insulinoame ce determină **H.** refractare la alte tratamente, rezultate favorabile se obţin cu ajutorul difenilhidantoinei în doză de 300—600 mg pe zi. Datorită reducerii secreţiei de insulină, poate fi folosit şi propanolul în doze de 80 mg pe zi. *Nesidioblastoza* beneficiază iniţial de aportul de glucoză (15—25 mg/kg/min), hemisuccinat de hidrocortizon (10 mg/kg-corp/zi), diazoxid (20 mg/kg-corp/zi) şi de injecţii intermitente cu glucagon (0,1 mg/kg-corp i.m.). Dacă sub acest tratament situaţia clinică nu se ameliorează, se extirpă chirurgical 75—95% din pancreas, pentru a preveni retardarea mintală, secundară **H.** repetate. Rezultate remarcabile se pot obţine prin întrebuinţarea de somatostatin. *Tumorile maligne hipoglicemiante* din pancreas beneficiază de terapia cu streptozocin. Acesta este cel mai eficient agent antitumoral folosit în tratamentul insulinoamelor maligne, cu sau fără metastaze. El distruge selectiv celulele β-pancreatice şi este capabil de a reduce semnificativ dimensiunile tumorale în 50% din cazuri. Se administrează în doze de 1—2 g/m² săptămînal. Toxicitatea tubulară renală, apreciată prin creşterea proteinuriei, reprezintă principalul efect secundar al utilizării streptozocinului. În afara sa, tot în scop

citolitic, se întrebuinţează L-asparaginaza, 5-fluorouracilul, tubercidinul, adriamiana şi mitramicina. În scop paliativ se pot folosi glucocorticoizii, propranololul, clorpromazinul (75 mg/zi) şi diazoxidul asociat tiazidelor. **H.** *reactivă şi alimentară* beneficiază în primul rînd de tratamentul dietetic (înlocuirea dulciurilor concentrate prin carbohidraţi complecşi, limitarea consumului de alcool, mese frecvente etc.). Dacă dieta este insuficientă, se folosesc, în scopul întîrzierii golirii gastrice şi al absorbţiei glucidice, medicamente anticolinergice (atropină, propantelină etc.). Doza de propantelină este de 7,5 mg, cu 30 de minute înainte de masă. Dacă anticolinergicele nu sînt tolerate, se pot întrebuinţa biguanidele (încetinesc absorbţia glucidelor) sau acarboza (inhibă alfa-glucosidazele intestinale ce eliberează, din dizaharidaze, glucoza). **H.** *indusă de leucină* poate fi tratată prin reducerea aportului acestui aminoacid din dietă. În anumite cazuri este necesar a se prescrie diazoxid în doze de 5—10 mg/kg/zi.

Tabelul 1

Etiologia hipoglicemiilor

Hipoglicemii exogene:
Insulină
Medicaţia orală antidiabetică
Alcool
Salicilaţi
Hipoglicină
Pentamidină
Perhexilen
Izoproterenol
THAM
Hipoglicemii endogene
1. Hipoglicemii de cauză organică:
Insulinoame
Nesidioblastoză
Neoplasme extrapancreatice
Insuficienţă endocrină:
— insuficienţă corticosuprarenală
— insuficienţă antehipofizară
— hipotiroidie
— deficit de glucagon
— deficit de catecolamine
Insuficienţă hepatică severă
Insuficienţă cardiacă congestivă severă
Stări infecţioase supraacute
Insuficienţă renală terminală
Cauze autoimune:
— anticorpi antiinsulinici
— anticorpi antireceptori insulinici

Scanned with OKEN Scanner

continuare tabelul 1

Erori înnăscute de metabolism:
- intoleranţă ereditară la fructoză
- deficit de fructozo-1,6-difosfatază
- galactozemia
- deficit de fosfoenolpiruvat decarboxilază

Sarcină

2. Hipoglicemii funcţionale:
   După hipernutriţie parenterală
   Hipoglicemia de origine digestivă
   Hipoglicemia reactivă spontană
   Prediabet la obezi
   Hipoglicemia indusă de leucină
   Hipoglicemia alimentară

Tabelul 2

Mecanismele prin care diverse medicamente cresc efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor

1. Scăderea metabolizării sau excreţiei sulfonilureicelor: fenilbutazona, trombostopul, cloramfenicolul, doxiciclina, sulfamidele antibacteriene, alopurinol.
2. Competiţie pentru legarea de albuminele circulante: fenilbutazona, sulfamidele antibacteriene.
3. Inhibiţia gluconeogenezei, creşterea oxidării glucozei, stimularea secreţiei de insulină: I.M.A.O., trometamin, blocanţi beta-adrenergici.

Tabelul 3

Stadializarea manifestărilor nervoase din hipoglicemii

Faza	Manifestări clinice
Corticală	Dezorientare, vorbire incoerentă, somnolenţă progresivă, percepţie vagă
Subcorticală-diencefalică	Incapacitate de discriminare a senzaţiilor şi de a răspunde adecvat la stimuli specifici, comportament motor necontrolat. Hipertonie simpatică
Mezencefalică	Spasticitate tonică. Deviaţie neconjugată a ochilor. Reflexe plantare anormale
Premiencefalică	Spasme ale extensorilor de la extremităţi induse prin rotaţia capului
Miencefalică	Comă cu respiraţie modificată. Pupilele fixate şi miotice. Hipotermie

Tabelul 4

Principalele manifestări ale hipoglicemiei la adulţi

adrenergice	neuroglicopenice
tremurături nervozitate foame transpiraţie palpitaţii tahicardie	cefalee slăbiciune diplopie confuzie amnezie pareze comă

Tabelul

Diagnosticul diferenţial între coma hipoglicemică şi coma diabetică

	Coma hipoglicemică	Coma diabetică
circumstanţe de apariţie	aport glucidic redus supradozarea insulinei sau a sulfonilureicelor exerciţiu fizic excesiv	excese alimentare suprimarea medicaţiei hipoglicemiante infecţii, stressuri, traumatisme etc.
instalare	rapidă (cîteva min)	lentă (ore, zile)
manifestări prodromale	senzaţie imperioasă de foame, transpiraţii reci, cefalee, palpitaţii, iritabilitate, astenie, ameţeli	polidipsie, poliurie, anorexie, greţuri, vărsături
particularităţi clinice	comă profundă hidratare normală transpiraţii reci respiraţie stertoroasă sau Cheyne-Stokes tensiune arterială crescută ROT exagerate, Babinski pozitiv bilateral	comă vigilă deshidratare intensă absenţa transpiraţiilor respiraţie Küsmaul hipotensiune arterială ROT diminuate, Babinski lipseşte
laborator	glicemia scăzută glicozurie inconstantă pH-ul sangvin normal	glicemia crescută glicozurie excesivă pH-ul sangvin scăzut (acidoză metabolică)
perfuzie cu glucoză	efect favorabil	fără efect

Scanned with OKEN Scanner

HIPOMAGNEZEMIE (H.), scădere a concentrației plasmatice a magneziului sub 1,5 mEq/l. Deficitul de Mg poate exista chiar în condiții de normomagnezemie, ducînd la apariția unor manifestări similare celor întîlnite în **H.** De aceea se consideră că nu magnezemia, ci Mg eritrocitar este indicatorul fidel care redă, în mod real, modificările metabolismului magnezic. CADRUL ETIOPATOGENIC ȘI LEZIONAL. Cauzele care produc reducerea Mg^{++} plasmatic sînt redate în tab. 1 (pag. 151), aportul lui scăzut fiind una dintre cele mai frecvente. Se apreciază, în prezent, că asigurarea necesarului elementar de Mg este sub necesități, multe persoane prezentînd o carență subclinică. Factorii răspunzători de acest lucru sînt multipli: sărăcirea solului în Mg^{++} și reducerea concentrației acestuia în vegetale; răspîndirea proceselor de rafinare a cerealelor (se pierde 85% din Mg^{++}); pierderile culinare (30—75%) în cursul pregătirii unor alimente. Dacă pe lîngă aceste cauze, din aportul zilnic sînt excluse sau consumate în cantități foarte reduse alimentele bogate în Mg (legume, nuci, lapte, carne, viscere), atunci posibilitatea instalării unei **H.** este mai evidentă. Pe de altă parte, o alimentație bogată în Ca scade absorbția Mg din intestin, iar aportul crescut de substanțe bogate în fosfor crește eliminările renale de Mg^{++}. De asemenea, consumul unor cantități mari de glucide produce transferul, o dată cu K, a unei părți din Mg^{++} plasmatic în sectorul celular. La acestea se adaugă și fixarea Mg alimentar de către cantitățile crescute de vitamină D și F. Hrănirea parenterală prelungită nu acoperă nici ea, în toate cazurile, necesarul de Mg, întrucît acest element mineral nu se găsește în majoritatea soluțiilor perfuzabile. În cazul cirozei hepatice decompensate parenchimatos, organismul caută să elimine o parte din excesul ionilor de amoniu prin mucoasa intestinală. Cuplarea complexă a acestora cu Mg^{++} din tubul digestiv îi reduce acestuia absorbția. Eliminarea digestivă a Mg^{++} este evidentă în cazul vărsăturilor incoercibile care, pe lîngă împiedicarea alimentației orale, produce spolierea Mg existent în secrețiile etajelor superioare ale tubului digestiv. Malabsorbția scade captarea Mg^{++} din lumenul intestinal. Diureza forțată prin administrarea de diuretice antrenează, în timp, o spoliere de Mg a organismului. Hiperaldosteronismul și hiperparatiroidismul cresc magneziuria. Același lucru se observă în cazul nefritei interstițiale cu pierdere de Mg^{++} și K^{+}. Consumul exagerat de alcool crește pierderile urinare de Mg^{++}. De menționat că starea de agresivitate care apare la unii etilici este explicată, în parte, prin spolierea organismului de Mg^{++}, ce deține un important efect sedativ asupra sistemului nervos. Pătrunderea excesivă a Mg^{++} în celule se întîlnește în timpul terapiei cetoacidozelor diabetice, cînd administrarea unor cantități mari de glucoză și insulină facilitează influxul intracelular al Mg^{++} și K^{+}. **H.** idiopatică este consecința unui deficit primar în absorbția intestinală a Mg^{++}, o eroare înnăscută de metabolism, transmisă cu caracter autozomal recesiv. **H.** este extremă, în timp ce echilibrul calciului este normal. Carența prelungită de Mg^{++} poate da leziuni organice ireversibile. Cel mai frecvent afectat este țesutul osos, miocardic și sistemul vascular. Deficiența de Mg^{++} duce la acumulare de pirofosfați de 4 ori mai mult în colagenul osos, ceea ce împiedică calcifierea fiziologică. De asemenea, este inhibată activitatea unor enzime (ATP-aze, fosfatază alcalină) și sinteza de matrice organică. Rezultatul îl reprezintă osteogeneza imperfectă și complicațiile sale: tasări vertebrale, fracturi spontane, rezistență scăzută la traumatisme. Deficitul de Mg^{++} este impli-

Scanned with OKEN Scanner

cat în geneza infarctului de miocard și a tulburărilor de ritm cardiac grave (fibrilația și tahicardia ventriculară). În primul caz se pare că intervine spasmul coronarian prelungit, scăderea timpului de coagulare, creșterea adezivității trombocitare, agravarea procesului de aterogeneză a vaselor inimii și scăderea rezistenței la hipoxie a celulelor miocardiace. La bolnavii coronarieni, conținutul în Mg^{++} al miocardului este scăzut cu 5—25% față de normal. În al doilea caz, **H.**, prin creșterea excitabilității celulelor miocardice și prin descărcarea mai rapidă de catecolamine și glucocorticoizi la stimulii stressanți, favorizează instabilitatea electrică a inimii și declanșarea aritmiilor cardiace grave. Sistemul vascular este afectat de **H.** prin creșterea depunerilor de colesterol, calciu și sodiu în peretele arterial și de spasmul musculaturii netede din tunica medie. Se facilitează, în acest fel, constituirea și agravarea procesului de aterogeneză, care, dacă i se adaugă și spasmul arterial prelungit, declanșează ischemia țesutului interesat. Deficitul acut sau cronic de Mg^{++} se asociază cu creșterea excitabilității neuromusculare, care explică — în cazurile severe — apariția convulsiilor. Carența de Mg^{++} are un rol permisiv în declanșarea reacțiilor alergice, în care intervine prin creșterea tonusului vagal, prin inhibiția enzimatică a receptorilor beta-adrenergici și accentuarea fragilității membranei mastocitare cu eliberarea unor cantități mari de histamină. Se reduce, totodată, rezistența organismului la infecții, prin micșorarea sintezei de imunoglobuline, a complementului (C_2 și C_4) și prin scăderea capacității de fagocitoză. DIAGNOSTIC CLINIC. În funcție de severitatea **H.**, tabloul clinic cuprinde o gamă din ce în ce mai largă de manifestări. Sînt cazuri în care, chiar la magnezemii ușor scăzute, amploarea simptomatologiei este extrem de violentă, situații explicate printr-o labilitate constituțională a bolnavului respectiv. **Manifestări neurologice.** Se remarcă apariția cefalalgiilor de tip psihogen sau a unui sindrom cervical posterior. Astenia este deosebit de marcată. Tremurăturile au un caracter cvasipermanent, cu perioade de agravare. Bolnavii prezintă insomnii și vertij, iar în cazuri grave (mai ales la copii) convulsii, uneori cu caracter comițial. **Manifestări musculare.** Sînt prezente sub forma fasciculațiilor, crampelor musculare, crizelor tetanice complete sau incomplete, tulburărilor de acuitate vizuală (prin interesarea musculaturii oculare). Asocierea dintre parestezii și crampe musculare se pare că este sugestivă pentru prezența **H.** Mialgiile sînt, uneori, puternic exprimate, putînd realiza forme pseudoreumatismale, cu cervicalgie, dorsalgie sau lombalgie. **Manifestări psihice.** Bolnavii prezintă o hiperemotivitate anxioasă, pe fondul căreia se grefează crize paroxistice nervoase, a căror violență necesită de multe ori instituirea de urgență a terapiei specifice. Alteori se instalează o depresie reacțională, o psihastenie care creează dificultăți mari de acomodare la mediul ambiant. În deficitele acute de Mg apar forme delirante. Se mai remarcă isteria, trăirea emoțională superficială, egocentrismul, mitomania, tendința la erotism (chiar și la copii) și de a deveni „bolnavi închipuiți". **Manifestări osoase.** Carența de Mg stă la baza osteogenezei imperfecte și a „îmbătrînirii" premature a țesutului osos. Din această cauză apar fracturi sau fisuri osoase la traumatisme minore, osteoporoză, rahitism, tasări ale corpurilor vertebrale etc. **Manifestări digestive.** Bolnavii prezintă colopatii funcționale, colici abdominale, dischinezii biliare și, uneori, ulcer duodenal. **Manifestări cardiovasculare.** Inima reacționează în fața deficitului de Mg^{++} prin extrasistole atriale sau ventriculare, tahi-

cardii, fibrilaţie atrială sau ventriculară. Datorită spasmului coronarian se poate instala angorul pectoral sau moartea subită. Mai pot apărea dureri precordiale atipice, dispnee de efort, lipotimii şi vertije. **H.** favorizează constricţia arterială explicînd declanşarea tulburărilor de irigaţie periferică şi, îndeobşte, a sindromului Raynaud. **Manifestări alergice.** Carenţa de Mg accentuează manifestările alergice, deosebit de evident în cazul astmului bronşic. **Manifestări endocrine.** La femei s-a observat că lipsa de Mg^{++} poate fi una dintre cauzele insuficienţei estrogenice. De asemenea, menopauza are o evoluţie mai zgomotoasă, cu pregnante tulburări neurovegetative. **Semne clinice.** În **H.** se constată prezenţa, în 90% din cazuri, a semnului Chvostek şi mult mai rar a semnului Trousseau. Această disociaţie, neîntîlnită în hipocalcemie, este deosebit de evocatoare pentru carenţa de Mg. DIAGNOSTIC PARACLINIC ŞI DE LABORATOR. **Electrocardiograma.** Semnele ECG ale **H.** acute sînt reprezentate de îngustarea complexului QRS, apariţia undei T înalte şi ascuţite. În formele cronice se remarcă subdenivelarea segmentului ST, prezenţa undei T aplatizate, creşterea undei U şi prelungirea PQ. **Electroencefalograma** indică hiperexcitabilitate difuză, uneori asimetrică, fără semne de focar. **Electromiograma** arată o activitate repetitivă spontană, mai ales după sensibilizare (ischemie, hiperpnee). **Examenul radiologic.** În condiţiile unei **H.** prelungite, se constată o rarefiere osoasă difuză. **Ionograma sangvină şi urinară.** Se observă scăderea Mg^{++} plasmatic sub 1,5 mEq/l şi creşterea magnezuriei (>300 mg/zi). DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. Se face, îndeosebi, cu hipocalcemia, cu care, de altfel, se asociază în multe situaţii. Dozarea magneziului şi calciului plasmatic, disociaţia între semnul Chvostek şi Trousseau, răspunsul la terapia specifică, tranşează diagnosticul. EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. Evoluţia şi prognosticul **H.** sînt favorabile dacă se înlătură cauza generatoare şi factorii favorizanţi. În condiţiile în care aportul alimentar se îmbogăţeşte în magneziu, deficienţa acestuia poate dispărea în mod spontan. Persistenţa îndelungată a **H.** se însoţeşte de rarefieri osoase, creşterea colesterolemiei, agravarea aterosclerozei, ridicarea valorilor tensiunii arteriale, aritmii cardiace, angină pectorală, sindrom Raynaud (după un anumit timp, constituirea acestuia devine permanentă). În **H.** severe se constată apariţia convulsiilor, aritmiilor cardiace grave, lipotimiilor, sincopelor şi chiar a morţii subite. Întîrzierea corecţiei deficitului de Mg^{++} în aceste ultime situaţii primejduieşte viaţa bolnavului. TRATAMENT. **Repausul la pat** se impune în faza acută a deficienţei magneziene. Efortul fizic, prin creşterea nivelului circulant de catecolamine şi glucocorticoizi, facilitează apariţia aritmiilor cardiace grave. O dată cu refacerea rezervelor de Mg ale organismului şi normalizarea magnezemiei, activităţile fizice pot fi desfăşurate în mod progresiv. **Regimul alimentar şi aportul hidric.** Se recomandă consumul de alimente bogate în Mg^{++}, ca nuci, fasole, mazăre, măceşe, cacao şi ciocolată. Asigurarea unui aport proteic adecvat, cu o concentraţie ridicată de aminoacizi esenţiali, permite utilizarea optimă a Mg^{++} existent. În formele cronice este necesară asigurarea unei cantităţi de Mg^{++} de 10—11 mg/Kg—corp/zi, ce poate fi redusă, o dată cu normalizarea magnezemiei, la 6—8 mg/Kg—corp/zi. Aportul hidric trebuie redus la strictul necesar, controlat prin senzaţia de sete, întrucît diurezele abundente antrenează, prin urină, cantităţi suplimentare de Mg^{++}. **Tratamentul patogenic.** În cazurile

la care manifestările clinice induse de deficitul magnezic sînt brutale, necesitînd un tratament rapid, se recurge la administrarea i.v. lentă de Mg^{++}, pînă cînd simptomatologia severă cedează sau diminuează ca intensitate, continuîndu-se apoi cu un preparat de magneziu administrat oral. În cazurile mai puţin grave se începe cu terapia orală cu Mg^{++}. Administrarea parenterală a Mg^{++} se utilizează în situaţiile de urgenţă. Se recomandă a fi evitată calea i.m., întrucît este extrem de dureroasă. Intravenos se poate folosi sulfatul de Mg în doze de 4—6 g/zi (2—3 fiole de 10 ml a 20%), injectat lent sau perfuzia cu soluţie izotonică de Mg, în doze de 2—4 mg-corp/Kg/zi, administrată lent, pentru evitarea congestiei periferice, a senzaţiei neplăcute de căldură şi a hipotensiunii arteriale. O dată cu remiterea simptomatologiei acute, se recurge la folosirea orală a lactatului de Mg, în doze de 1 g × 3/zi sau a trimagantului (2—3 tb/zi), după mese. Menţionăm că utilizarea ultimului preparat este mai greu suportată de bolnavi, datorită conţinutului de nicotinat, care produce o intensă hiperemie cutanată. Acest fenomen este însă pasager, după cîteva administrări. Pentru o cît mai bună fixare şi utilizare a Mg în celule, terapia poate fi completată cu vitamină B_6 (fixează Mg celular), şi vitamina E-forte (facilitează pătrunderea intracelulară Mg). mai ales în deficitul magnezian care evaluează cu mag. nezemie aproape normală. Insuficienţa renală acută, dar mai ales cea cronică în stadiul oligoanuric constituie singura contraindicaţie a administrării Mg. Tratamentul patogenic trebuie continuat cu cel etiologic, care se adresează formelor secundare de H.

Tabelul 1

Etiologia hipomagnezemiilor

Aport scăzut: — alimentaţie parenterală prelungită, săracă în Mg^{++} — alimentaţie dezechilibrată — ciroză hepatică decompensată parenchimatos
Eliminare crescută: a. digestivă: — sindrom de malabsorbţie — vărsături repetate b. renală: — tratament diuretic — hiperaldosteronism primar — sindromul Bartter — hiperparatiroidism — acidoză tubulară renală — nefrite interstiţiale cu pierdere de Mg — etilism cronic
Pătrunderea Mg în celule: — terapia cu insulină şi glucoză a cetoacidozelor diabetice
Hipomagnezemia idiopatică

HIPONATREMIE (H., scădere a sodiului plasmatic sub 137mEq/l. CADRUL ETIOPATOGENIC ȘI LEZIONAL. Scăderea sodiului plasmatic poate fi reală sau falsă (pseudohiponatremie). În primul caz, reducerea concentrației plasmatice a sodiului se asociază micșorării osmolarității sangvine, iar în cazul al doilea, osmolaritatea sangvină se menține normală sau chiar ușor crescută. **Pseudohiponatremia** apare în situațiile inserate în tab. 1 (pag. 164). Excesul de lipide, proteine și glucoză din sînge micșorează volumul de apă plasmatică în care trebuie să se dizolve sodiul. În condiții normale, în fiecare litru de plasmă, volumul ocupat de proteine, glucoză și lipide este de 70 ml, ceea ce înseamnă că restul revine apei plasmatice. Aceasta se poate reduce în cazul hiperlipemiei severe (hiperlipoproteinemii, sindrom nefrotic, ciroze biliare etc.), hiperglicemiei (diabetul zaharat decompensat) sau hiperproteinemiei (mielom multiplu) pînă la 720—800 ml/l plasmă. În aceste situații, sodiul, măsurat într-un ser în care solidele ocupă 200 ml, este de aproximativ 120 mEq/l, în timp ce sodiul real, prezent în apa din ser, este de aproape 150 mEq/l. Diferența se datorează faptului că, în primul caz, calculul s-a făcut pe un litru de plasmă, iar în al doilea caz, pe un litru de apă plasmatică. Aprecierea concentrației de sodiu la un litru de plasmă se face folosind formula: 153 mEq/l de apă plasmatică × 0,80 l de apă plasmatică/l plasmă. Corecția poate fi făcută ținînd seama de faptul că fiecare creștere a triglicemidelor cu 450 mg% scade artificial sodiul plasmatic cu 1 mEq/l. În cazul glucozei se consideră că pentru fiecare creștere a acesteia cu 100 mg% peste normal, sodiul scade cu 1,6 mEq/l. În situația bolnavilor cu mielom multiplu, în afara mecanismului de înlocuire a unui volum important de apă plasmatică, scăderea sodiului plasmatic poate fi explicată prin încărcătura net pozitivă a paraproteinelor (nu negativă, cum o au proteinele normale), ceea ce impune transferul sodiului intravascular, în vederea realizării electroneutralității plasmatice. Folosirea a 20—30 de litri de soluție cu glicină izotonică — ca soluții de spălare, în cazul rezecției transuretrale de prostată sau a formațiunilor tumorale din vezica urinară — poate produce, datorită procentului variabil de resorbție, scăderi marcate ale sodemiei (chiar sub 100 mEq/l), fără modificiarea osmolarității plasmatice. Cu timpul, excreția renală a excesului de lichid restabilește la normal concentrația sodemiei. Întrebuințarea manitolului pentru inducerea diurezei forțate, la bolnavii cu insuficiență renală, datorită faptului că pătrunde greu în celule, creează un gradient osmotic extracelular ce atrage apa în sectorul vascular, diminuînd astfel concentrația sodemiei. Pseudohiponatremia reprezintă sursa unor grave erori terapeutice întîlnite, în practica medicală de urgență. Ignorarea sa duce la încărcarea cu soluții saline hipertone a organismului care, prin creșterea natremiei, precipită instalarea unor accidente grave: edemul pulmonar acut, encefalopatia hipertensivă etc. **H.** idiopatică apare prin pierdere de sodiu, retenție de apă sau prin combinarea ambelor mecanisme. Se produce astfel scăderea osmolarității plasmatice. Se pot constitui trei situații clinice distincte (tab. 2, pag. 165)A. **Hipoosmolaritatea hiponatremică cu sodiul din organism scăzut** apare în condițiile reducerii lichidului extracelular. Ea se instituie în circumstanțele prezentate în tab. 3 (pag. 165). Întrucît reducerea volumului extracelular se asociază cu hipovolemie, sînt activate următoarele sisteme de reglare ale ei: creșterea activității sistemului renină-angiotensină, a secreției de aldosteron și hormon antidiuretic (ADH), modificări hemodinamice intrarenale, declanșa

pot rea senzaţiei de sete. Toate aceste mecanisme caută să restabilească echilibrul volemic al organismului. Pierderea unor lichide aproape izotone (vărsături, diarei) nu produce hipoosmolaritate, dar determină depleţia de volum, ce stimulează setea şi impune creşterea aportului de apă. Reţinerea apei este responsabilă de apariţia **H.** fiind mecanismul principal al sindroamelor hipoosmolare. Principalele mecanisme neosmotice prin care este afectată eliminarea de apă sînt redate în tab. 4, (pag. 165). Cele mai importante mecanisme care intervin în reducerea eliminării de apă, în cazul pierderilor extrarenale de sodiu, sînt următoarele: vasoconstricţia renală; reducerea filtrării glomerulae; creşterea resorbţiei din tubul contort proximal; stimularea hipovolemică a eliberării de ADH, de la nivelul receptorilor din atriul stîng, arcul aortic şi sinusul carotidian. Retenţia apei ingerate, deşi produce **H.**, este incapabilă de a reface deficitul volemic, întrucît o treime din apa reţinută rămîne în spaţiul extracelular şi doar 1/12 este distribuită spaţiului intravascular. În cazul acestei categorii de hipoosmolarităţi hiponatremice există anumite particularităţi etiopatogenice. **H.** *secundară maladiei Addison* apare prin asocierea hipovolemiei la insuficienţa glucocorticoidă. Cortizolul are o importantă funcţie în menţinerea controlului inhibitor asupra eliberării de ADH, în caz de hipotonicitate plasmatică. Bolnavii cu insuficienţă glucocorticoidă pot avea o severă alterare a excreţiei de apă (incapacitatea de a dilua urina), ce poate fi corectată prin administrarea unor cantităţi fiziologice de glucocorticoizi. Aceste modificări se produc paralel cu scăderea nivelului plasmatic al ADH. **H.** *datorată utilizării îndelungate a diureticelor* apare prin intervenţia reglatorie a mecanismelor ce menţin constantă volemia, la care se adaugă depleţia severă de potasiu şi alterarea transportului electrolitic la nivelul regiunilor nefronice implicate în diluarea urinei. Hipopotasemia se remarcă mai ales la persoanele în vîrstă şi se asociază cu administrarea tiazidelor. Aceşti subiecţi au o sensibilitate neobişnuită în a elibera ADH. Este posibil ca pierderea accentuată de potasiu să fie cuplată cu declanşarea fenomenului de rearanjare a osmostatului. Întrebuinţarea tiazidelor şi a diureticelor de ansă perturbă uneori serios eliminarea renală de sodiu, mai ales cînd s-au consumat cantităţi mari de lichide în perioada de maximă acţiune a acestor medicamente. **H.** *asociată depleţiei sodice din afecţiunile renale cronice.* Majoritatea bolilor renale cronice nu se asociază cu pierdere masivă de sodiu. Ocazional, în anumite nefropatii interstiţiale, ca maladia polichistică renală etc., pierderea urinară a sodiului poate fi marcată. Hipovolemia consecutivă stimulează ingestia de apă. Aceasta nu este rapid eliminată, datorită stimulării eliberării de ADH (prin reducerea cantităţii de lichid extracelular) şi scăderii importante a masei de ţesut renal funcţional. În consecinţă, creşte reţinerea de apă, care, în condiţiile eliminării marcate a sodiului, duce la apariţia **H.** B. **Hipoosmolaritatea hiponatremică cu sodiul din organism normal** evoluează cu valori normale sau uşor crescute ale lichidului extracelular. Principalele cauze care duc la apariţia acestei H. sînt reprezentate în tab. 5 (pag. 166). *Intoxicaţia acută cu apă* realizează rapid, în decurs de 12 ore, o severă hipotonicitate plasmatică, caracterizată prin scăderea concentraţiei sangvine a sodiului (sub 128 mEq/l). Cauza apariţiei acestui sindrom este aportul unei cantităţi crescute de apă, în condiţiile în care există tulburări ale mecanismului de eliminare ale acesteia, tulburări ce

Scanned with OKEN Scanner

fi secundare intervenţiei unor stimuli neosmotici ai eliberării de ADH (durerea, opiaceele, barbituricele) la pacienţii aflaţi sub perfuzie hidrică, în perioada postoperatorie. Acelaşi lucru se poate întîmpla şi în timpul naşterii, cînd administrarea de oxitocină, pentru a facilita actul de expulzie a fătului, stimulează acţiunea fiziologică a ADH şi retenţia de apă. În schizofrenie se poate constata, ocazional, apariţia **H.** acute sau cronice, datorită eliberării crescute a ADH sub influenţa unor stimuli neosmotici (probabil psihici), la care se adaugă ingestia periodică, masivă şi necontrolată, de apă. Prezenţa simultană a celor două fenomene reprezintă o serioasă ameninţare a vieţii pacientului. Manifestările clinice din intoxicaţia acută cu apă se datorează trecerii apei interstiţiale în sectorul celular. Deşi expansiunea acestuia afectează toate organele, principalele simptome sînt legate de creşterea apei din creier, aflat într-o cutie osoasă inextensibilă. Alterarea ireversibilă a centrilor hipotalamici, provocată de mărirea presiunii intracraniene explică mortalitatea mare (peste 50% din cazuri), întîlnită în aceste situaţii. În primele 24 de ore, celulele creierului se adaptează la hipoosmolaritate prin pierdere de sodiu, potasiu şi clor, cît şi prin legarea acestor ioni de proteinele intracelulare, făcîndu-i inactivi din punct de vedere osmotic. Se produce scăderea osmolarităţii celulelor nervoase, ceea ce favorizează pierderea unei părţi din apa intracelulară, făcînd edemul cerebral parţial reversibil. Severitatea simptomelor neurologice este direct proporţională cu rapiditatea şi gradul de reducere a presiunii osmotice plasmatice. Manifestărilor neurologice li se asociază simptome gastrointestinale şi musculare, corelate — probabil — cu hiperhidratarea celulară, secundară hipotonicităţii plasmatice. **H.** *cronică* reprezintă una dintre situaţiile clinice a căror acutizare (prin retenţie exagerată de apă) poate declanşa instalarea unor urgenţe medicale (edemul cerebral etc.). Ea poate fi întîlnită, în special, după administrarea unor medicamente (v. tab. 4, pag. 163). Dintre acestea, cel mai frecvent implicate sînt: clorpropamida, opiaceele, barbituricele şi oxitocina. Clorpropamidul, medicament hipoglicemiant oral, în afara potenţării acţiunii fiziologice a ADH, stimulează eliberarea acestuia din hipofiză. Utilizat în diabetul zaharat, poate produce **H.** la aproape 4% din pacienţi. Fenomenul este mai pregnant cînd bolnavul este supus unei cure hidrice pentru infecţii urinare. În aceste situaţii se schimbă clorpropamidul cu alte sulfamide hipoglicemiante. O altă cauză a **H.** cronice o reprezintă rearanjarea osmostatului la valori mai mici ale concentraţiei plasmatice a sodiului. În felul acesta, deşi valorile sodemiei sînt cuprinse între 125—130 mEq/l, ea nu se însoţeşte de modificările clinice şi biologice tipice **H.** Răspunsul la încărcarea hidrică este normal, ducînd la o inhibiţie a ADH şi la obţinerea unei osmolarităţi urinare <100 mOsm/kg. Creşterea sodemiei, chiar dacă nu atinge valori care să depăşească 147 mEq/l (valoarea maximă normală la restul populaţiei), declanşează o creştere a ADH şi eliminarea unei urini hipertonice. Acest tip de **H.** apare la pacienţii cu perturbări ale funcţiilor cerebrale, tuberculoză şi malnutriţie. Se presupune că se produce alterarea metabolismului celular hipotalamic şi scăderea osmolarităţii celulare a osmostatului. Insuficienţa glucocorticoidă contribuie la instalarea **H.** cronice, întrucît corticosteroizii au o acţiune anti-ADH. Scăderea concentraţiei lor se însoţeşte de o resorbţie crescută de apă care diluează sodemia.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiența tiroidiană severă poate fi asociată cu **H.** dar într-un număr redus de cazuri, la care singurul remediu îl constituie administrarea unei doze mici de hormoni tiroidieni. Sindromul secreției inadecvate de ADH (SIADH) constituie una dintre cele mai interesante modalități de producere a **H.** cronice. Cele mai importante cauze responsabile de instalarea sindromului sînt prezentate în tab. 6 (pag. 167). Patogenia tulburării este legată de secreția de ADH, independent de stimulii osmotici. Consecințele secreției inadecvate de ADH, asociate unui aport hidric crescut, duc la retenție de apă, scăderea osmolarității plasmatice, a sodemiei, la creșterea volemiei și mărirea sodiului urinar (peste 20 mEq/l). Dacă eliberarea de ADH și aportul hidric rămîn constante, în 1—2 săptămîni se ajunge la o nouă stare de echilibru, în care excreția urinară de sodiu și apă egalează aportul, iar concentrația plasmatică a sodiului se stabilizează la 115—130 mEq/l. Scăderea în continuare a natremiei se produce fie dacă este crescută secreția de ADH, fie aportul de apă. Această secreție inadecvată a ADH poate persista în perioada postoperatorie mai multe zile, datorită stimulării hipotalamice de către stimulii dureroși. Pacienții supuși comisurotomiei pentru stenoză mitrală sînt predispuși să dezvolte SIADH, probabil datorită reducerii presiunii în atriul stîng, ceea ce activează receptorii atriali stîngi, cu rol în creșterea secreției de ADH. C. **H. hipotonică cu creșterea sodiului din organism** se asociază cu creșterea importantă a lichidului extracelular, motiv pentru care pacienții prezintă edeme. Se constată alterarea severă a excreției de apă, retenția hidrică depășind-o proporțional pe cea sodică. De aici rezultă **H.** hipotonică, întîlnită în două mari situații: insuficiența renală acută (IRA) și afecțiuni cronice ajunse în stadiul edematos. În IRA produsă prin necroză tubulară acută există retenție de apă și de sodiu. Nu puține sînt situațiile cînd se creează o retenție mai mare de apă, datorită unei eliminări urinare de sodiu ce depășește 20—30 mEq/l. *Afecțiunile cronice ajunse în stadiul edematos* sînt reprezentate de: insuficiența cardiacă congestivă, ciroza hepatică, sindromul nefrotic și hipoproteinemia nutrițională. Cînd **H.** neindusă de diuretice apare în astfel de afecțiuni cronice, ea semnifică un stadiu foarte înaintat al bolii, în care organul interesat este serios compromis funcțional. Sodiul din organism este crescut, dar există o maldistribuție internă a lichidului extracelular, astfel încît cea mai mare parte a sa este localizată în spațiul interstițial, în sistemul venos sau în spațiile virtuale (peritoneal, pleural etc.) din organism. Volumul arterial plasmatic pare să fie redus, iar rinichii răspund într-o manieră asemănătoare depleției sodice și hipovolemiei. Așa se explică creșterea secreției de renină, angiotensină, aldosteron și ADH, iar fluxul plasmatic renal și filtrarea glomerulară reduse. În felul acesta volumul urinar scade sub 800 ml/zi, indiferent de aportul hidric. DIAGNOSTIC CLINIC. **Simptome și semne generale.** Manifestările clinice depind de tipul **H.** În cazul celei care evoluează cu osmolaritate sangvină normală, simptomele sînt absente (pseudohiponatremia prin hiperproteinemie și hiperlipidemie). Ele apar doar cînd osmolaritatea plasmatică este fie crescută (pseudohiponatremia din diabetul zaharat), fie scăzută. Creșterea osmolarității plasmatice se însoțește de apariția manifestărilor de deshidratare celulară: astenie, apatie, letargie, halucinații, tremurături musculare, sete intensă chinuitoare, uscarea limbii, a mucoaselor, a secreției salivare și turgor persistent. Dacă osmolaritatea plasmatică este scăzută, așa după cum

Scanned with OKEN Scanner

se întîlneşte în H. propriu-zise, manifestările clinice diferă în funcţie de tipul de H. instalat. H. *asociată deplecţiei de volum* se caracterizează clinic prin persistenţa pliului cutanat, scăderea secreţiei sudorale, reducerea turgescenţei jugulare, tahicardie, hipotensiune ortostatică, uscarea mucoaselor şi oligurie. Ele completează tabloul clinic al bolii cauzale (v. tab. 3, pag. 165). H. *asociată menţinerii normale a capitalului sodic şi a lichidului extracelular* se caracterizează prin semne şi simptome ce apar doar datorită prezenţei hipotonicităţii sangvine. Adesea nu există manifestări clinice, chiar dacă pacientul prezintă valori scăzute ale sodemiei (125 mEq/l). La concentraţii mai mici ale natremiei (sub 125 mEq/l), pacienţii se plîng de stare de rău generală şi greaţă. Între 110—120 mEq/l apar dureri de cap, letargie şi obnubilare. Sub 110 mEq/l se constată stările convulsive şi coma. Deşi aceste simptome se rezolvă aproape întotdeauna prin corecţia H., deficite neurologice permanente pot apărea, mai ales cînd concentraţia sodemiei este mai mică de 110 mEq/l. Uneori este greu de apreciat dacă leziunile nervoase se datoresc exclusiv H., ţinînd seama de faptul că secreţia inadecvată de ADH poate fi produsă uneori de afecţiuni neurologice primare (infecţii, traumatisme cerebrale etc.). Dispariţia manifestărilor clinice după corecţia H. pledează în favoarea etiologiei dis-electrolitice a tulburărilor nervoase. Severitatea simptomatologiei depinde de rapiditatea dezvoltării hipotonicităţii plasmatice. Astfel, dacă scăderea sodemiei de la 140 la 130 mEq/l se produce în decurs de cîteva minute, apar simptome de intensitate moderată: balonare, senzaţia de greutate în cap, cefalee, anorexie, crampe musculare, greaţă şi, ocazional, vomă. O scădere şi mai severă a sodemiei, în acelaşi interval de timp, se asociază cu dureri de cap violente, letargie, dezorientare temporospaţială şi, eventual, crize convulsive. Apar tulburări ale stării de conştienţă (inclusiv comă), alterarea patologică a reflexelor osteotendinoase, edem papilar şi alte manifestări care sugerează creşterea presiunii intracraniene. În general, gradul de scădere a sodemiei se corelează cu semnele clinice, dar nu există o relaţie de directă proporţionalitate. Cu cît H. este mai accentuată, cu atît mai mult este cuprinsă, în tabloul clinic, o gamă mai largă din manifestările hipotoniei hiponatremice. Cu toate acestea, sînt pacienţi cu sodemie de 120 mEq/l, la care este dificil să li se atribuie unele modificări funcţionale scăderii natremiei. De aceea, decizia terapeutică şi rapiditatea corecţiei diselectrolitice trebuie să ţină seama de variaţiile individuale ale hipotoniei hiponatremice. Un aspect particular îl reprezintă diagnosticul SIADH (v. tab. 7,(pag. 167). Majoritatea pacienţilor cu SIADH au o simptomatologie moderată, care poate fi însă agravată în timpul episoadelor de retenţie acută de apă. Aceasta impune adoptarea unor măsuri terapeutice de urgenţă. H. *asociată creşterii sodiului şi lichidului extracelular din organism* se manifestă clinic fie în cadrul insuficienţei renale acute (prin necroză tubulară), fie în cadrul afecţiunilor organice cronice care evoluează cu stare edematoasă: insuficienţă cardiacă congestivă, sindrom nefrotic etc. Diagnosticul clinic al insuficienţei renale acute şi al maladiilor asociate stărilor edematoase nu ridică, în general, probleme deosebite. H. cronică, în astfel de situaţii, nu devine manifestă decît dacă are loc o supraîncărcare hidrică a organismului şi se exteriorizează prin semne de hiperhidratare celulară, predominant cerebrale: cefalee, anorexie, greaţă, vărsături, tremurături musculare, obnubilare, iar în cazurile severe — prin comă. În aprecierea clinică a H. se ţine seama de evoluţia curbei ponderale,

Scanned with OKEN Scanner

de dinamica diurezei şi de valorile tensiunii arteriale. DIAGNOSTIC DE LABORATOR. Alături de examenul fizic, examenul de laborator are un rol esenţial în stabilirea **H.** şi al mecanismului hiponatremiant. În acest scop se determină: osmolaritatea plasmatică calculată; Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^- din sînge; eliminarea urinară de electroliţi (în special Na^+ şi Cl^-); cortizolul plasmatic; ADH; lipidele; proteinele şi glucoza sangvină; ureea şi creatinina sangvină; osmolaritatea urinară; pH-ul sangvin. Prima etapă în evaluarea unui bolnav cu **H.** este stabilirea **osmolarităţii plasmatice.** Valoarea acesteia se calculează după formula următoare: $(Na_{(mEq/l)} + 10) \times 2 + \frac{\text{glucoză(mg/l)}}{180} + \frac{\text{uree (mg/l)}}{60}$, şi are avantajul furnizării de informaţii privind atît valoarea (normală sau modificată) a acestei constante fizico-chimice, cît şi structura ei. Întrucît ureea este o moleculă cu dimensiuni mici, lipsită de încărcătură electrică, ea difuzează rapid prin membranele biologice, distribuindu-se în mod egal în toate sectoarele hidroosmolare ale organismului. Dacă din formulă se exclude ureea, se obţine osmolaritatea eficientă, cea care induce un gradient de osmolaritate între sectorul intra- şi extracelular. De acest gradient depinde deplasarea apei între compartimentele hidroosmolare ale organismului. Dacă osmolaritatea efectivă este normală sau crescută, diagnosticul **H.** trebuie îndreptat spre o eventuală pseudohiponatremie (prin hiperlipemie sau hiperproteinemie) sau un diabet zaharat. Dacă osmolaritatea plasmatică este redusă, aceasta semnifică fie reducerea natremiei şi/sau a cloremiei. **Hipocloremia** fără **H.** este posibilă, dar e rară. Ea face parte din tabloul biologic al alcalozei hipocloremice, consecinţă a vărsăturilor prelungite, care realizează o pierdere mai mare de ioni de clor, decît de sodiu. Scăderea **H.** cu mai mult de 3% reprezintă un stimul puternic pentru osmoreceptori, care induc inhibiţia completă a ADH şi scăderea osmolarităţii urinare sub 100 mOsm/kg. Dacă această proporţionalitate între micşorarea natremiei şi osmolarităţii urinare nu se mai păstrează (urina fiind mult mai concentrată) semnifică secreţia inadecvată a ADH. **Potasemia,** alături de **variaţiile echilibrului acidobazic,** prezintă modificări adesea asociate **H.** Prezenţa lor poate fi utilă în stabilirea diagnosticului corect al bolii (v.tab.8, pag. 168). Atunci cînd factorul declaşator al **H.** este reprezentat de diaree, vărsături incoercibile sau terapie diuretică, depleţia potasică poate constitui unul dintre factorii care contribuie la accentuarea **H.** Aceasta se datorează faptului că pierderile de potasiu sînt suplinite de migrarea K^+ intracelular în spaţiul interstiţial. Pentru menţinerea electro-neutralităţii celulare, Na^+ pătrunde în spaţiul celular, ceea ce agravează gradul hiponatremiei. **Azotemia** — dată în special de valoarea ureei sangvine — creşte în cazul insuficienţei renale acute şi al afecţiunilor ce produc reducerea volemiei. În această din urmă situaţie, uremia se măreşte mai repede decît creatininemia, deoarece *clearence*-ul ureei este redus, atît de scăderea filtrării glomerulare, cît şi de micşorarea fluxului sangvin la nivelul tubilor renali, pe cînd *clearence*-ul creatininei depinde numai de filtrarea glomerulară. Pacienţii cu depleţie de volum au o mare capacitate de a conserva sodiul, care se însoţeşte şi de resorbţia accentuată a ureei. Creşterea azotemiei în acest fel a fost numită prerenală, întrucît mărirea ureei sangvine se datorează scăderii perfuziei rinichiului şi nu unei afecţiuni renale propriu-zise. O dată cu restabilirea volemiei, ureea revine la normal. Modificările **sodiului şi clorului urinar** sînt reprezentate în tab. 3

Scanned with OKEN Scanner

(pag. 165). Se remarcă scăderea acestora, cînd pierderile electrolitice sînt extrarenale (tulburări gastrointestinale, arsuri întinse etc.). Întrucît excreţia urinară de sodiu este direct corelată cu volumul circulator sangvin, reducerea acestuia induce retenţia sodică. Există o excepţie de la această regulă, şi anume, în cazul alcalozei metabolice, cînd valorile crescute ale dicarbonatului urinar impun, uneori, excreţia unor cantităţi crescute de sodiu. În aceste condiţii, concentraţia scăzută a clorului urinar constituie cel mai bun indicator al hipovolemiei. Dacă pierderile de sodiu şi de clor sînt efectuate predominent prin rinichi, valorile acestora sînt mai mari de 20 mEq/l, cu excepţia acidozei tubulare renale proximale. În acest din urmă caz există un defect în resorbţia proximală a dicarbonatului, dar nu şi a clorului, care poate fi rezorbit în ansa Henle şi în tubul contort distal, mult mai mult decît dicarbonatul. Concentraţia urinară a sodiului este utilă pentru diagnosticul bolii, numai dacă rinichiul este capabil să conserve sodiul la maximum. Combinaţia dintre hipoosmolaritate şi natriuria crescută (peste 20 mEq/l) se observă în SIADH şi în polidipsia psihogenică, unde volumul extracelular este crescut. Acelaşi lucru poate fi constatat în cazul unor afecţiuni care se asociază unei volemii reduse: insuficienţa suprarenală, după terapia diuretică, în timpul diurezei osmotice sau nefropatii pierzătoare de sodiu (boala cistică medulară, diureza postobstructivă etc.). Alături de semnele clinice ale hipovolemiei, creşterea natriurezei poate fi diferenţiată de SIADH prin administrare de sodiu. În cazul hipovolemiei, natremia creşte, dar nu persistă în cazul SIADH. Pacienţii supuşi terapiei diuretice au un răspuns natriuretic bifazic. Iniţial după administrarea diureticelor, concentraţia sodiului urinar creşte, pentru a se reduce o dată cu instalarea depleţiei de volum. În stările edematoase, natriureza este sub 10 mEq/l. Valorile scăzute ale **H.** (sub 125 mEq/l) apar de obicei doar în stadiile înaintate ale insuficienţei hepatice şi cardiace. Dacă sodemia atinge acest nivel, fără a se fi ajuns într-o stare avansată a bolii, trebuie suspicionată interpunerea terapiei diuretice sau a vărsăturilor incoercibile. Insuficienţa suprarenală este o cauză rară a **H.** şi trebuie suspectată dacă bolnavul prezintă azotemie, hiperpotasemie, natriureză importantă, astenie, vărsături, diaree, hiperpigmentarea mucoasei bucale. Diagnosticul poate fi confirmat prin măsurarea cortizolului plasmatic. **Osmolaritatea urinară** este de mai puţin ajutor în stabilirea diagnosticului, întrucît majoritatea afecţiunilor ce se însoţesc de alterarea excreţiei urinare, produc creşterea osmolarităţii urinare (peste 100 mOsm/kg). În general, la pacienţii cu **H.** urina este hipertonică faţă de plasmă şi uneori izotonică. O excepţie o reprezintă ingestia exagerată de apă în cadrul polidipsiei psihogenice. Osmolaritatea urinară este în acest caz redusă. Deşi episoade psihotice de ingestie acută de apă se pot întîlni şi în SIADH, osmolaritatea urinară redusă şi poliuria facilitează diagnosticul polidipsiei psihogenice.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. În cadrul fiecărei forme de hiponatremie se face diagnosticul diferenţial etiologic (v. tab. 3 şi 5, pag. 165). De asemenea, se diferenţiază **H.** asociată depleţiei de volum, de cele care evoluează cu hiperhidratare. Pentru prima categorie, se face diagnosticul diferenţial cu diabetul zaharat (produce o falsă **H.**, întrucît osmolaritatea este normală sau chiar crescută), cu uremia (ureea sangvină se normalizează o dată cu restabilirea volemiei) şi cu deshidratarea hipertonă (natremia este crescută şi setea exagerată). Pentru cea de a doua

categorie diagnosticul diferenţial se face cu hiperhidratarea hiper- sau izotonă (natremia este crescută sau normală, niciodată redusă) şi cu bolile ce se însoţesc de apariţia edemului cerebral (encefalopatia hipertensivă, meningoencefalite etc.). EVOLUŢIE, PROGNOSTIC ŞI COMPLICAŢII. Evoluţia şi prognosticul **H.** sînt favorabile dacă tratamentul este aplicat corect şi la timp, iar factorii etiologici îndepărtaţi. Există şi posibilitatea vindecării spontane, o dată cu îndepărtarea de la sine a factorilor cauzali. În situaţiile cu evoluţie cronică, **H.** se poate agrava ori de cîte ori se accentuează alterarea eliminării de apă sau se exagerează aportul hidric. Evoluţia şi prognosticul depind în mare măsură de gravitatea **H.** şi de circumstanţele în care aceasta apare. În cazurile extreme, fie că **H.** se asociază hipovolemiei accentuate, fie hiperhidratării celulare marcate, există riscul evoluţiei fatale, dacă nu sînt luate măsurile terapeutice de urgenţă. Dacă factorii favorizanţi nu sînt îndepărtaţi, apare tendinţa la recidivă. Complicaţiile **H.** depind de situaţiile clinice în care aceasta se găseşte. Astfel, în cazul hiperhidratării celulare se poate constitui hernierea trunchiului cerebral şi exitusul instantaneu sau alterarea ireversibilă a unor centri nervoşi vitali din hipotalamus. În cazul depleţiei de volum, complicaţiile **H.** se manifestă îndeosebi prin colaps, care este, frecvent, precoce şi sever. TRATAMENT. **Repausul la pat** reprezintă condiţia obligatorie care se aplică în toate urgenţele **H.** Durata sa variază în funcţie de restabilirea hidroelectrolitică la normal a organismului. În general, repausul la pat se menţine pe o durată de 24—48 de ore. În convalescenţă se contraindică efectuarea eforturilor fizice susţinute. **Regimul alimentar şi aportul hidric.** Alimentaţia este adecvată bolii de bază. În funcţie de tipul etiologic al **H.**, cantitatea de sare permisă poate fi normală sau chiar crescută. O dată cu normalizarea natremiei, regimul sodat va fi raportat la starea clinică a bolnavului şi la eventuala persistenţă a cauzei declanşatorii a **H.** Dată fiind deficienţa de potasiu care poate exista la unii bolnavi şi care accentuează **H.**, alimentaţia trebuie să fie bogată în legume şi fructe, în limita toleranţei digestive. Totodată, prin cantitatea bogată de valenţe alcaline pe care aceste alimente le conţin, sînt tamponate o parte din valenţele acide ce însoţesc unele afecţiuni care favorizează apariţia **H.** Aportul hidric variază în funcţie de tipul de **H.** În cele care au depleţie de volum se recomandă consumul unor cantităţi crescute de apă şi sare, spre deosebire de cele care evoluează cu hiperhidratare, unde restricţia hidrică constituie o necesitate terapeutică. **Tratamentul curativ.** Orice act terapeutic trebuie să fie precedat, în cazul **H.**, de evaluarea corectă a osmolarităţii, a modificărilor hidroelectrolitice şi a echilibrului acidobazic. Aprecierea *osmolarităţii* are o deosebită importanţă, întrucît hiper- sau hipoosmolaritatea plasmatică, deşi amîndouă cu serioase manifestări neurologice, au o terapie total diferită. Administrarea accidentală a unor soluţii saline concentrate, în cazul pseudohiponatremiei din diabetul zaharat decompensat, se poate însoţi de accentuarea hiperosmolarităţii, ceea ce poate avea rezultate fatale. Acelaşi lucru, dacă se impune o restricţie hidrică severă sau se administrează perfuzii cu sodiu concentrat în cazul pseudohipoNa^+ secundare hiperproteinemiei sau hiperlipidemiei. Orice încercare de corecţie intempestivă a **H.**, fără precizarea osmolarităţii şi a cadrului etiopatogenic, poate fi periculoasă. Stabilirea *deficitului de sodiu* constituie o necesitate pentru practica medicală, atunci cînd depleţia sodică reprezintă principala

cauză a **H.** Valoarea sa se află utilizînd următoarea formulă:

Deficitul sodic (mEq/l) = 0,6 × × greutatea corporală (kg) × (140 — — Na^+ actual).

Se apreciază în acest fel numărul de miliechivalenţi de sodiu ce trebuiesc administraţi pentru a restabili concentraţia normală a natremiei. În această formulă nu se ţine seama de greutatea bolnavului, înainte de instalarea pierderilor hidroelectrolitice. Deşi este larg întrebuinţată, ea indică doar necesarul de sodiu pentru restabilirea natremiei, la nivelul valorii greutăţii actuale a bolnavului. Dacă se cunoaşte pierderea în greutate, deficitul sodic total se apreciază după formula:

Deficitul sodic total = 0,6 × greutatea corporală (140 — Na^+ plasmatic) + 140 × pierderea în greutate (kg).

Întrucît de multe ori nu se cunoaşte greutatea anterioară a bolnavului, se poate utiliza o modalitate de calcul prin care să se aprecieze cu aproximaţie cantitatea de soluţie salină ce poate fi administrată, fără a ţine seama de pierderea ponderală:

$$L = 600(140 - Na^+ \text{ plasmatic actual}) - 140,$$

în care L reprezintă cantitatea de NaCl 9‰ ce trebuie administrată, iar 600 — volumul mediu de apă/kg de greutate corporală la omul normal (exprimat în ml). Toate formulele prezentate au un caracter orientativ, ele reprezentînd însă un îndreptar util prin care se poate anticipa necesarul sodic ce trebuie administrat organismului. Urmărirea clinică a bolnavului, constînd în măsurarea tensiunii arteriale, a pulsului, a turgorului cutanat şi a natriurezei constituie, de fapt, modalitatea practică prin care se stabileşte normalizarea hidroelectrolitică a organismului. Spre exemplu, atîta timp cît concentraţia sodiului urinar nu depăşeşte 30—40 mEq/l, este puţin probabil să se fi restabilit capitalul sodic al organismului, ceea ce indică continuarea administrării sodiului. Aprecierea *excesului hidric* este necesară pentru stabilirea conduitei terapeutice a stărilor de **H.** ce evoluează cu hiperhidratare. Aceasta se face după următoarea formulă:

$$\text{Excesul hidric (l)} = 0,6 \times \text{greutatea corporală (kg)} \times \left(1 - \frac{Na^+ \text{ plasmatic actual}}{140}\right).$$

Evaluarea *acidobazică* a bolnavului este necesară în aprecierea conduitei terapeutice. În general, **H.** asociată hiperhidratării evoluează cu modificări minime sau absente ale echilibrului acidobazic. Menţinerea concentraţiei plasmatice a dicarbonatului, în faţa expansiunii lichidiene extracelulare se datoreşte trecerii ionilor de hidrogen în celule şi creşterii excreţiei lor urinare. În schimb, **H.** asociată depleţiei de volum evoluează fie cu alcaloză metabolică (vărsături incoercibile etc.), fie cu acidoză metabolică (diaree, insuficienţă renală, suprarenală etc.). De aceea, în **H.** cu hipovolemie este utilă aprecierea echilibrului acidobazic, întrucît în acest fel se poate stabili cantitatea şi compoziţia lichidului perfuzabil. Ţinînd seama de deficitul hidroelectrolitic şi acidobazic, se calculează necesarul lichidian şi de sodiu în funcţie de valorile apreciate anterior, la care se adaugă pierderile care eventual continuă (diaree, vărsături, poliurie, tahipnee etc.). Conduita terapeutică variază în funcţie de tipul de **H.** existent, şi are în obiectiv tratamentul bolii de bază, corectarea **H.** şi înlăturarea complicaţiilor ce apar prin tulburările hidroelectrolitice. *Depleţia de volum cu* **H.** reprezintă principala indicaţie pentru folosirea Na^+ în tratament. Acoperirea deficitului se face fie prin administrarea orală (cînd este

posibil, eventual pe tub nazogastric), fie prin administrarea intravenoasă. Se utilizează soluţii saline izotone (9 g/l, 308 mEq/l, 154 mEq Na^+ şi 154 mEq Cl^-) şi/sau uşor hipertone (10 g/l, 342 mEq/l), cînd natremia este peste 125 mEq/l şi soluţii saline uşor hipertone (12 g/l, Na^+Cl^-, 410 mEq/l), cînd natremia este sub 125 mEq/l. În general, rareori este nevoie a se utiliza soluţii hipertone, întrucît cele izotone se dovedesc eficiente în restabilirea echilibrului hidrosodat. Aceasta se datoreşte faptului că, o dată cu creşterea volemiei se inhibă eliberarea de ADH şi se măreşte excreţia urinară de apă. În timp, natremia se normalizează, excesul hidric se elimină prin rinichi. Serul fiziologic se administrează în ritm de 200—1 000 ml/oră, în funcţie de gradul de deplecţie hidrică. Perfuzia se poate continua cu soluţie salină hipertonă, în cantitate mică (50—100 ml), administrată foarte lent. Aceasta se face atunci cînd simptomatologia clinică persistă, în ciuda administrării timp de mai multe ore a serului fiziologic. Perfuzarea exagerată cu soluţii hipertone este responsabilă însă, mai ales la persoanele în vîrstă, de supraîncărcarea volemică şi de apariţia edemului pulmonar. Din prudenţă, la această categorie de bolnavi, de la caz la caz, se administrează, concomitent cu perfuzia hidrică salină, şi furosemid i.v. împiedicînd astfel expansiunea prea mare a volumului extracelular. În general, aproximativ o treime din deficitul sodat estimat se administrează sub formă de soluţii izotone în primele 4—6 ore de tratament. Restul se administrează în următoarele 24—48 de ore. Ritmul administrării este dictat de evoluţia clinică, diureză, natremie şi osmolaritatea plasmatică. Dacă starea iniţială a bolnavului este alterată prin prezenţa şocului sau a colapsului, se administrează, simultan cu serul fiziologic, soluţii coloidale oncotice (manitol etc.) şi hemisuccinat de hidrocortizon în doze mari (300—1 000 mg), pînă cînd presiunea arterială se normalizează. În toate cazurile de hipovolemie cu **H.** este contraindicată administrarea de soluţii glucozate, chiar hipertone, care, deşi pot creşte tranzitor tensiunea arterială, aduc un aport de apă fără electroliţi ce accentuează **H.** În condiţiile instalării **H.** prin diaree, vărsături şi administrare de diuretice, cînd concentraţia potasiului plasmatic are tendinţa să scadă, se administrează săruri de potasiu cu rol de a preveni accentuarea gradului de **H.** Tendinţa de acidoză metabolică se corectează prin administrarea de dicarbonat de sodiu 14‰ (167 mEq/l — atît de Na^+, cît şi de HCO_3^-), fie sub forma perfuziei ca atare, fie diluat în ser fiziologic sau soluţie glucozată 5%. Doza iniţială de dicarbonat care trebuie folosită este în funcţie de valorile pH-ului actual. La un pH de 7,10—7,30 se administrează 100 mEq de dicarbonat, iar la un pH de 7,00—7,09, 150 mEq de dicarbonat. Ritmul perfuziei alcaline este foarte lent. Tendinţa de alcaloză moderată care se observă în **H.** se corectează spontan prin reechilibrarea hidroelectrolitică şi osmotică. Tratamentul este continuat pînă cînd se obţine suprimarea cauzei declanşante, normalizarea şi menţinerea tensiunii arteriale, dispariţia simptomatologiei clinice şi restabilirea la normal a parametrilor biochimici. *Intoxicaţia acută cu apă* reprezintă cea mai gravă formă de manifestare a **H.** Ea evoluează, chiar în condiţiile în care sodiul total din organism şi lichidul extracelular au valori normale sau aproape normale. Terapia are caracter de urgenţă, întrucît viaţa bolnavului este serios ameninţată de pericolul hernierii trunchiului cerebral (în urma constituirii edemului cerebral). Prin mă-

Scanned with OKEN Scanner

s
urile luate se urmăreşte retragerea excesului hidric din sectorul celular în cel interstiţial, realizată prin administrarea de soluţii saline şi întreruperea aportului de apă. Se utilizează soluţii de NaCl hipertone, fie de 30 g/l (513 mEq), fie de 50 g (1 855 mEq/l), în cantităţi care să crească concentraţia plasmatică a sodiului pînă la valori aflate la jumătatea distanţei între sodemia normală şi cea de la începutul tratamentului. Acest lucru trebuie realizat în 8 ore. Nu este aproape niciodată necesar să se ajungă la normalizarea natremiei în primele 12—24 de ore; ar putea fi chiar periculos, mai ales la persoanele în vîrstă, suferinde de afecţiuni cardiovasculare, la care suprasolicitarea volemică poate contribui la apariţia edemului pulmonar. Concomitent sau imediat după perfuzia cu soluţii saline hipertone, acestor bolnavi li se administrează furosemid i.v. (20—60 mg) şi, paralel, este obligatorie, atît măsurarea, din oră în oră, a concentraţiei urinare de Na^+ şi K^+ cît şi înlocuirea pierderilor de K^+ prin întrebuinţarea de KCl. Cantitatea de sodiu ce trebuie administrată se calculează ţinînd seama de deficitul iniţial (după formulele anterior prezentate) şi de eventualele pierderi care mai pot avea loc. Ritmul de perfuzare este în jur de 25 de picături/min (aproape 100 ml/oră), variind în funcţie de tipul de soluţie salină folosită. Se recomandă a nu se depăşi cantitatea de 400 ml/24 ore din soluţia de NaCl 50 g/l. În afara determinării periodice a electroliţilor sangvini şi urinari (Na^+ şi K^+), pentru a evita pericolul accidentelor legate de hiperhidratare este necesară urmărirea atentă a diurezei şi a greutăţii bolnavilor. A doua măsură terapeutică este reprezentată de restricţia hidrică. Se interzice consumul şi administrarea oricărui lichid. În felul acesta, pierderile hidrice fiziologice ale organismului (1 400 ml prin urină, 800 ml prin perspiraţie insensibilă cutanată şi pulmonară şi 200 ml prin scaun) nu mai sînt compensate de aportul lichidian, ceea ce uşurează normalizarea natremiei. Restricţia hidrică este menţinută 2—3 zile. Un aspect particular al terapiei intoxicaţiei acute cu apă îl reprezintă tratarea SIADH. Sindromul se manifestă destul de rar, sub forma majoră a edemului cerebral. Atunci cînd, totuşi, intoxicaţia acută cu apă devine manifestă, în cazul SIADH se preferă folosirea furosemidului, care pare a fi mai util decît soluţiile saline hipertone, al căror efect natriuretic exagerat determină un grad de echilibru hidroosmolar plasmatic mai precar. Alături de restricţia hidrică, tratamentul SIADH implică — în cazurile severe — folosirea de medicamente antagonizante ale ADH, ca demeclociclina şi carbonatul de litiu. Din păcate, ambele substanţe au efecte nefrotoxice, iar întrebuinţarea lor trebuie să se facă cu mare precauţie. În practica medicală este preferată demeclociclina, care se administrează în doze de cîte 900—1 200 mg/zi. În afara nefrotoxicităţii sale, mai poate da depleţie sodică şi hipersensibilitate la lumina ultravioletă. O metodă mai simplă şi eficientă, preconizată în ultima vreme, constă în administrarea orală a 30—60 g uree, repartizată în două prize. Diureza osmotică indusă de eliminarea urinară a ureei scade paralel eliminările de Na^+ prin urină, ceea ce duce în cîteva zile la corectarea hiponatremiei şi hipoosmolarităţii plasmatice. Tratamentul intoxicaţiei acute cu apă durează pînă în momentul în care bolnavul nu mai acuză simptomatologia clinică avută, cînd starea generală a acestuia devine bună, cînd greutatea corporală şi parametrii biologici revin la normal. Tratamentul implică şi înlăturarea cauzei declanşatorii a H. *Stările edematoase* se asociază frecvent cu

Scanned with OKEN Scanner

H. Ele se întîlnesc în cadrul H. hipotonice care evoluează cu cantităţi crescute ale sodiului din organism şi ale lichidului extracelular. Ele constituie o urgenţă medicală în momentul în care se instalează în mod acut sau cînd, pe fondul unei stări edematoase cronice, se produce brusc o agravare a acesteia. Prin hipotonicitatea creată şi hipervolemie există pericolul apariţiei edemului cerebral şi pulmonar. 1. Forma acută a stărilor edematoase apare în timpul insuficienţei renale acute (prin necroză tubulară acută). Deşi unii bolnavi cu IRA pot beneficia de tratament conservator, la majoritatea sînt indicate metodele de epurare extrarenală (hemodializa şi, uneori, dializa peritoneală) care permit îndepărtarea excesului hidric şi a substanţelor toxice de metabolism. Pentru un număr limitat de bolnavi, întrebuinţarea tratamentului conservator dă rezultate bune. În acest scop se aplică o restricţie severă a lichidelor. Aportul hidric, calculat prin suma dintre apa metabolică (300 ml/zi), apa din alimente (900 ml/zi) şi apa potabilă trebuie să fie inferior pierderilor prin scaun, prin respiraţie insensibilă cutanată şi pulmonară, şi prin urină. Dacă diureza depăşeşte 300 ml/zi se poate încerca şi administrarea de furosemid, în doze mari (500—2000 mg). Lipsa de răspuns impune părăsirea medicaţiei diuretice. Excesul de lichide mai poate fi îndepărtat prin provocarea unei diaree osmotice, folosind 60—100 g sorbitol per oral sau pe sondă gastrică. Deşi în faza oligoanurică a IRA regimul dietetic include reducerea natriului la 300 mg/zi, prezenţa manifestărilor de H. hipotonică şi hiperhidratare impune creşterea rapidă a natremiei. Aceasta se realizează prin întrebuinţarea dializei peritoneale (se înlătură excesul hidric). În cazul instalării unei acidoze metabolice, care să ducă la scăderea moderată a rezervei alcaline, se face corecţia în funcţie de gradul de hidratare şi H. ale bolnavului. În acest scop, în absenţa dializei se utilizează cantităţi limitate din soluţia de dicarbonat de sodiu 14‰, doar dacă pacientul prezintă manifestări ale edemului cerebral. În absenţa simptomatologiei clinice, datorită riscului hipervolemiei, se interzice utilizarea dicarbonatului. În locul acestuia se utilizează soluţia THAM (în perfuzie) şi amestecul de citraţi (per os). 2. Stările edematoase cronice acutizate apar la pacienţii a căror boală de bază creează condiţiile unei hiperhidratări extracelulare cronice a organismului, de pildă, în cazul insuficienţei cardiace congestive, cirozei hepatice sau sindromului nefrotic. Bolnavii au H. cronică, nemanifestată — de regulă — clinic. Exagerarea aportului hidric în condiţiile scăderii capacităţii de eliminare a acestuia creează premisele instalării intoxicaţiei acute cu apă. Caracteristica terapeutică a stărilor edematoase cronice este lipsa de răspuns la diureticele convenţionale, probabil datorită declanşării unor stimuli hormonali şi hemodinamici pentru retenţia sodică. În plus, majoritatea diureticelor îşi au capacitatea maximă de acţiune la nivelul tubului contort distal, al cărui flux urinar, mai redus, este scăzut în grupul de afecţiuni enumerate mai sus. Întrucît acestea au un caracter cronic ireversibil, H. şi hipotonicitatea plasmatică nu pot fi îmbunătăţite într-o manieră susţinută. În afara măsurilor energice pentru tratarea bolii de bază, se impune restricţia hidrică şi sodică, în funcţie de natremie. Pentru valori ale natremiei mai mari de 130 mEq/l nu se indică nici un tratament specific, cu excepţia abţinerii de a avea un consum hidric mai mare decît eliminările. Dacă natremia este < 130 mEq/l, restricţia hidrică merge pînă la

Scanned with OKEN Scanner

valori sub 1 000 ml/zi. Dacă natremia < 120 mEq/l și pacientul prezintă manifestări clinice, se impun măsuri mai drastice, care au drept scop creșterea gradului de hidratare a tubului contort distal. În acest scop se folosesc soluții izooncotice acetozolamidă, aminofilină și manitol. Soluțiile izooncotice acționează prin creșterea fluxului plasmatic renal și a filtratului glomerular. Ele sînt utilizate în mod limitat în cazul cirozei hepatice și a afecțiunilor renale. Acetozolamida acționează predominant în partea proximală a nefronului, care prezintă o rezorbție hidrică mai importantă. Este contraindicată întrebuințarea sa în ciroza hepatică, întrucît crește amoniemia. Aminofilina mărește tranzitor filtrarea glomerulară și fluxul plasmatic renal și reduce, de asemenea, rezorbția tubulară proximală. Manitolul produce augmentarea volumului lichidian extracelular și induce diureza osmotică. Este contraindicat în insuficiența cardiacă congestivă. În cazurile severe de **H.** cu hiperhidratare extra- și intracelulară se apelează la dializă, pentru a se elimina excesul de lichid. La aceasta se apelează mai ales cînd boala de bază a ajuns într-un stadiu foarte avansat, în care medicația convențională nu mai este eficientă. Întrucît boala de bază nu poate fi vindecată, orice puseu de acutizare crește gradul **H.** cronic și accentuează starea edematoasă. Din această cauză, rezultatele reabilitării hidroelectrolitice nu au un caracter permanent, ci doar tranzitor pe perioada aplicării măsurilor terapeutice. **Tratamentul simptomatic.** Utilizarea medicamentelor simptomatice în terapia **H.** este mai puțin eficientă, o parte din acuzele bolnavilor dispărînd doar o dată cu corectarea natremiei. Spre exemplu, tahicardia din stările care se însoțesc de hipovolemie nu poate fi corectată decît cu greu de terapia convențională; este nu numai greu de realizat, dar și periculos, întrucît poate agrava starea preclinică de colaps. În schimb, normalizarea hidroelectrolitică a organismului duce la revenirea adecvată a frecvenței bătăilor cordului. Stările emetizante și vomitive sînt calmate prin utilizarea metoclorpramidului, administrat injectabil. Se utilizează 1 fiolă i.v., repetată la nevoie, sau 1—3 fiole/zi i.m. Cefaleea beneficiază mai puțin de sprijinul antiinflamatorilor nesteroidice, cedînd mai evident în cazul întrebuințării hemisuccinatului de hidrocortizon. Se administrează în perfuzia de echilibrare hidroelectrolitică în doze variabile de 100—300 mg/zi. În tratamentul stărilor convulsive se preferă utilizarea diazepamului administrat i.v., în doze de 10 mg inițial, repetat la nevoie.

Tabelul 1

Etiologia pseudohiponatremiei

A. Scăderea concentrației sodiului plasmatic, asociată osmolarității plasmatice normale: 1 — hiperlipemie severă 2 — hiperlipoproteinemie severă 3 — folosirea soluțiilor de spălare în rezecțiile transuretrale de prostată sau vezică urinară
B. Scăderea concentrației sodiului plasmatic, asociată osmolarității plasmatice crescute: 1 — hiperglicemia 2 — administrarea de manitol

Tabelul 2

Tipurile de hiponatremie

A. Hipoosmolaritatea hiponatremică cu sodiul din organism scăzut
B. Hipoosmolaritatea hiponatremică cu sodiul din organism normal
C. Hipoosmolaritatea hiponatremică cu creşterea sodiului din organism şi a volumului lichidian extracelular

Tabelul 3

Hipoosmolaritatea hiponatremică cu scăderea sodiului din organism

	Sodiu urinar (mEq/l)	Clor urinar (mEq/l)
A. Pierderi extrarenale de sodiu		
1. Pierderi gastrointestinale		
a) vomismente cu alcaloză metabolică	> 20 sau < 20	< 20
b) diaree	< 20	< 20
2. Arsuri cutanate întinse	< 20	< 20
3. Acumulări de lichide intracorporal: pancreatite, peritonite, traumatisme musculare, ileus	< 20	< 20
B. Pierderi renale		
1. Diuretice administrate continuu, timp îndelungat	> 20	> 20
2. Boala Addison	> 20	> 20
3. Afecţiuni renale cu pierdere de sodiu	> 20	> 20
4. Acidoză tubulară renală proximală	> 20	< 20

Tabelul 4

Factorii neosmotici ce afectează eliminarea de apă

A. Stimularea secreţiei de ADH:
1 — hipovolemie
2 — durerea, traumatismele, tulburările psihologice (anxietate, schizofrenie acută)
3 — medicamente: nicotină, barbiturice, opiacee, clorpropamidă, tolbutamid, clofibrat, vincristină, vinblastină, izoproterenol, carbamazepin

Scanned with OKEN Scanner

continuare tabelul 4

B. Potențarea efectelor renale ale ADH:
1 — clorpropamidul
2 — acetaminofenul
3 — inhibitorii sintezei de prostaglandine

C. Acțiune tubulară directă, simulînd efectele ADH:
1 — substanțe antidiuretice produse de tumori maligne
2 — doze farmacologice de oxitocină

D. Alterarea primitivă a resorbției sodiului și a apei (independent de ADH):
1 — eliberarea redusă a lichidului hipoton din tubul proximal (scăderea filtrării glomerulare și accentuarea resorbției tubulare proximale)
2 — interferența cu transportul de sodiu în tubul distal (diuretice, hipercalcemie, hipopotasemie)
3 — permeabilitate anormală a tubului contort distal

Tabelul 5

Hiponatremiile hipotone fără deficit absolut de sodiu

I. Intoxicația acută cu apă — administrarea rapidă de apă, asociată următoarelor situații clinice:
1 — hipovolemie acută
2 — administrarea îndelungată de antidiuretice
3 — perioada imediat postoperatorie
4 — sarcină și naștere
5 — schizofrenie
6 — alterarea cronică a eliminării de apă

II. Hiponatremia cronică:
1 — sindromul de secreție inadecvată a ADH
2 — administrarea de medicamente antidiuretice
3 — restabilirea pragului de reglare a osmolarității
4 — deficiență de glucocorticosteroizi:
a — hipopituitarism anterior
b — întreruperea bruscă a tratamentului steroidic
5 — hipotiroidism sever
6 — depleție severă de potasiu — cu sau fără diuretice
7 — boli renale cronice

Tabelul 6

Cauzele producerii SIADH

Creşterea producţiei hipotalamice de ADH A. Tulburări neuropsihice: 1 — infecţii — meningite, encefalite, abcese 2 — accidente vasculare — tromboze, hemoragii subarahnoidiene 3 — neoplasme cerebrale — primare sau metastatice 4 — porfiria acută intermitentă 5 — psihoza acută B. Medicamente: 1 — clorpropamid 2 — vincristin 3 — ciclofosfamid 4 — carbamazepin C. Infecţii pulmonare: 1 — tuberculoză 2 — pneumonie — virală şi bacteriană D. Perioada postoperatorie E. Unele afecţiuni endocrine
Producerea ectopică a ADH A. Carcinomul — pulmonar, duodenal, pancreatic, timic B. Tuberculoză pulmonară
Potenţarea efectului ADH A. Clorpropamid B. Tolbutamid
Administrarea exogenă a ADH A. Vasopresina B. Oxitocina

Tabelul 7

Diagnosticul SIADH

1. Hiponatremie cu hipoosmolaritate 2. Absenţa semnelor clinice de hipovolemie şi deshidratare 3. Scăderea neconcordantă a diurezei în raport cu hipoosmolaritatea plasmatică 4. Excreţia urinară a unor cantităţi apreciabile de sodiu 5. Funcţiile renală, suprarenală şi hipofizară normale 6. Absenţa afecţiunilor asociate edemului generalizat şi ascitei 7. Corecţia hipotoniei hiponatremice şi a natriurezei prin restricţia hidrică severă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8

Tulburările acidobazice ale potasemiei în afecțiunile asociate cu hiponatremie

Tulburarea acidobazică	Potasemia	Boala asociată H.
Acidoză metabolică	• potasemie normală sau crescută • potasemie normală sau redusă	• insuficiență renală • insuficiență suprarenală • diaree • fistule
pH normal	• potasemie normală	• SIADH • polidipsie psihogenică • stare edematoasă
Alcaloză metabolică	• potasemie normală sau redusă	• aspirație nasogastrică • diuretice de ansă

HIPOPOTASEMIE (H.), scădere a concentrației serice a potasiului sub 3,5 mEq/l. Se apreciază că o reducere a potasemiei cu 1 mEq/l corespunde unui deficit al potasiului total din organism cu 20%. O potasemie normală nu exclude însă o scădere a potasiului total din organism. CADRUL ETIOPATOGENIC ȘI LEZIONAL. Cauzele producerii **H.** sînt redate în tabelul 1 (pag. 177). *Deficitul potasic prin reducerea aportului* este foarte rar întîlnit, întrucît el se găsește din abundență în numeroase alimente. Din această cauză, **H.** se întîlnește (mai ales), în cazurile de inaniție. De asemenea, ea poate fi prezentă atunci cînd alimentația parenterală prelungită este dată fără adausul a 50 mEq K^+/pe zi, cînd se recurge doar la consumul de „ceai și pîine prăjită" de către unii vîrstnici, cînd pacienții prezintă anorexie nervoasă, cînd consumă doar băuturi alcoolice sau cînd, în urma fenomenelor de ateroscleroză cerebrală avansată, se produce ingestia de pămînt (împiedică absorbția intestinală a potasiului). *Pierderea gastrointestinală de potasiu* este destul de frecventă. Ea se întîlnește în cazul vărsăturilor incoercibile, a aspirațiilor gastrice prelungite (sucul gastric conține K^+ între 20 — 110 mEq/l), cît și în diareile cronice datorate sindromului de malabsorbție, abuzului de laxative, fistulelor biliodigestive. Eliminările de potasiu în aceste situații depășesc apartul mediu, care este de 90 mEq/l, Specificăm că, în condiții normale, se elimină, prin bilă, 130—160 mEq/l K^+, prin sucul pancreatic, 100—150 mEq/l K^+, iar prin sucul intestinal, 100—150 mEq/l K^+. Întrucît cea mai mare parte a potasiului secretat nu mai este reabsorbit în condiții patologice, apare spolierea organismului de kaliu. În cazul sindromului Zollinger-Ellison sau al holerei se poate ajunge ca pierderea de K^+ să fieede aproape 300 mEq pe zi sau chior mai mult (normal, pierderile digastive sînt în medie, 8—10 mEq K^+/zi). Ure

teroenterostomia produce, de asemenea, spolierea organismului de potasiu, întrucît eliminarea urinară antrenează în mod cronic pierderea de K^+ secretat în cantităţi mari de către intestin. În afara eliminărilor directe de potasiu, ele se pot realiza şi pe cale renală, datorită atît alcalozei metabolice (generată de eliminarea, prin vărsături, a ionilor de hidrogen), cît şi hiperaldosteronismului, secundar pierderilor de apă şi sodiu. Totodată, alcaloza metabolică favorizează pătrunderea potasiului plasmatic în celule, ceea ce accentuează **H.** Transpiraţiile excesive şi prelungite pot constitui una dintre cauzele apariţiei **H.** Cum prin sudoare se elimină, în mod obişnuit, cam 5 mEq/l de K^+, în cazul transpiraţiilor abundente, ce au loc la temperaturi ridicate şi în condiţii de umiditate a mediului ambiant, se pierd pînă la 50—80 mEq de K^+. Dacă aceştia nu sînt compensaţi printr-un aport electrolitic adecvat, recurgîndu-se doar la ingestia de apă simplă pentru satisfacerea senzaţiei de sete, atunci se instalează spolierea organismului de potasiu. *Creşterea pierderilor renale de potasiu* reprezintă cea mai frecventă cauză de producere a **H.** Una dintre modalităţile prin care se realizează acest lucru este creşterea fluxului urinar către tubul contort distal, unde are loc secreţia potasică. Cu cît cantitatea de urină ajunsă la acest nivel este mai mare, cu atît secreţia ionilor de kaliu devine mai importantă. Astfel, în condiţiile unei funcţii renale normale, la diabeticii cu glicozurie crescută, la cei trataţi cu manitol, cu cantităţi mari de soluţii saline izo- sau hipertone se produce o creştere a fluxului urinar la nivelul tubului contort distal şi o mărire consecutivă a kaliurezei. Tot prin mecanismul diurezei osmotice, de această dată realizată prin eliminarea crescută de uree şi sodiu (în perioada de reluare a diurezei, după o IRA sau după dezobstrucţia tracturilor urinare) se poate provoca o kaliureză importantă. Împiedicînd reabsorbţia sodiului şi a apei în tubul contort proximal, unele diuretice, ca furosemidul, tiazidele şi acidul etacrinic cresc fluxul urinar în tubii contorţi distali şi, implicit, măresc scoaterile de potasiu. Totodată, întrucît aceste diuretice produc un grad de alcaloză metabolică, se favorizează trecerea potasiului plasmatic în celule, ceea ce accentuează în plus **H.** La aceste mecanisme se adaugă şi cel iniţiat de scăderea volemiei şi concentraţiei de sodiu, care — prin intermediul hiperaldosteronismului secundar — contribuie la eliminarea suplimentară de potasiu. Alterarea resorbţiei sodiului în partea proximală a nefronilor se poate întîlni şi în unele nefropatii cronice. Aceasta are drept rezultat mărirea fluxului urinar distal şi secreţiei de potasiu. În cazuri severe se poate ajunge la pierderea a peste 200 mEq/zi. Depleţia potasică şi **H.** apar în mod obişnuit la pacienţii cu acidoză tubulară proximală sau distală. Prezenţa competiţiei fiziologice între eliminarea urinară a ionilor de hidrogen şi cea de potasiu — în cazul blocării parţiale a primilor, prin incapacitatea tubulară renală de a-i secreta — determină o pierdere marcată a kaliului. Instituirea terapiei cu alcaline, în vederea normalizării echilibrului acido-bazic, accentuează kaliureza, în cazul acidozei tubulare proximale. Acest lucru se datorează creşterii fluxului urinar în partea distală a nefronilor. În schimb, aceeaşi terapie — în cazul acidozei tubulare distale —, reduce pierderea de potasiu. Cu toate acestea, chiar şi în condiţiile corectării acidozei, kaliureza nu este adusă la normal. Creşterea activităţii mineralocorticoide este, de asemenea, responsabilă de apariţia **H.** Ea se întîlneşte fie în cazul hiperaldosteronismului primar (sindromul Conn), indus de un ade-

Scanned with OKEN Scanner

nom localizat sau o hiperplazie difuză a corticosuprarenalei, fie în cazul hiperaldosteronismului secundar, indus de stenoza arterei renale, ciroză, insuficiență cardiacă congestivă, sindromul nefrotic, depleția de volum etc. Chiar și în aceste condiții, creșterea kaliurezei este dependentă, în parte, de asigurarea unui flux urinar adecvat în nefronul distal. Dacă acest lucru nu se obține (reducerea volemiei prin depleție sodică etc.), nu apare o kaliureză importantă, chiar și în condițiile unui pronunțat hiperaldosteronism. Din aceste considerente, creșterea aportului de sare în alimentație și, implicit, a volumului extracelular se însoțește de eliminarea unor mari cantități de potasiu, a cărui concentrație plasmatică poate fi adusă pînă la 1—2 mEq/l. Răspunsul hipokalemic la ingestia de sare reprezintă un mijloc suplimentar de a diagnostica hiperaldosteronismul primar. Pe de altă parte, dacă se crește fluxul urinar în tubul contort distal prin utilizarea diureticelor, se asigură o depleție potasică importantă. Acesta este și motivul pentru care tratarea unor stări edematoase, prin folosirea furosemidului sau a tiazidelor impune, mai ales în condițiile existenței unui hiperaldosteronism important, suplimentarea aportului de potasiu. O activitate mineralocorticoidă importantă poate fi întîlnită și în unele tumori pulmonare, prin secreția unor peptide cu activitate mineralocorticoidă cît și în terapia cu hormoni glucocorticoizi. Creșterea secreției de aldosteron se află, de asemenea, la baza apariției **H.** din sindromul Bartter. De etiologie necunoscută, se întîlnește la copii sau la adulții tineri, și se caracterizează prin astenie musculară, tetanie, depleție de potasiu, absența edemelor și a hipertensiunii, alcaloză metabolică. Este indus prin hiperplazia aparatului juxtaglomerular și hipersecreția de renină și aldosteron. Kaliureza masivă din acest sindrom nu reprezintă numai o reflectare a hiperaldosteronismului, întrucît suprarenalectomia și terapia cu spironolactonă nu se dovedesc a fi, întotdeauna, eficiente în ameliorarea depleției de potasiu. Se bănuiește că ar fi implicată o hipersecreție de prostaglandine, a căror prezență ar putea să sporească fluxul urinar din tubul contort distal. Administrarea de indometacin nu corectează, însă, întotdeauna, kaliureza sporită. Deficiența de magneziu este adesea asociată cu o kaliureză crescută. Corecția acesteia normalizează eliminările de potasiu, dar nu în toate cazurile, ceea ce înseamnă că depleția de magneziu reprezintă, uneori, doar un indicator al kaliurezei crescute. Întrebuințarea, în scopuri terapeutice, a unor doze mari de penicilină sodică sau carbenicilină poate spori secreția renală de potasiu și declanșa **H.** Acest lucru se datorează ameliorării fluxului urinar în nefronul distal, prin eliminarea unor cantități suplimentare de apă și sodiu, prin excreția de anioni neabsorbabili (penicilina și carbenicilina). Ori de cîte ori aceștia din urmă se găsesc în tubul distal alături de sodiu, potasiul este eliminat la schimb cu sodiul, crescînd astfel kaliureza. Prezența unor anioni neabsorbabili — ca acidul betahidroxibutiric și acetoacetatul — explică, în parte, spolierea de potasiu care apare în cetoacidozele diabetice. În aproape 20% din formele inaugurale ale acestora, potasemia poate fi sub 3,5 mEq/l, în ciuda acidozei care favorizează hiperkalemia. Pe lîngă mecanismul amintit intervin diureza osmotică creată de prezența glicozuriei. Depleția potasică este accentuată dacă se administrează insulină, fără a se asigura un aport suplimentar de kaliu. Aceasta se datorează pătrunderii intracelulare, — sub influența insulinei și a glucozei — a potasiului

Kaliureza este mărită și în leucemiile acute, mai ales în forma monocitară sau mielomonocitară. Se pare că eliberarea crescută de lizozim de către celulele leucemice, a cărui resorbție se face la nivelul tubului contort proximal, îi alterează acestuia funcționalitatea. Rezultă o mărire a cantității de apă și sodiu, care este pusă la dispoziția nefronului distal, ceea ce stimulează secreția unor cantități apreciabile de potasiu. Prin scăderea capacității de resorbție a tubului contort proximal se mărește eliminarea urinară a glucozei, aminoacizilor, acidului uric și a fosfaților, care determină, la rîndul lor, o kaliureză suplimentară. *Trecerea potasiului plasmatic în celule* sub acțiunea anumitor factori reprezintă o altă modalitate de reducere a kaliemiei. Unul dintre aceștia este insulina, ce favorizează pătrunderea potasiului în celulele musculare și hepatice o dată cu influxul de glucoză. Depunerea ei sub formă de glicogen antrenează, la fiecare 10 g, înglobarea a 3,6 mEq de potasiu. Insulina are și un rol anabolic, stimulînd sinteza proteică. Fiecare gram de azot înglobat în structurile celulare captează 3 mEq de potasiu. Totodată, prin normalizarea metabolismului glucidic și lipidic, insulina scade cetogeneza, responsabilă de apariția acidozei la diabetici. Reducerea pH-ului sangvin reprezintă un indicator al efluxului potasic din celule (pentru 3 K^+ ieșiți din celulă se produce influxul a 2 Na^+ și 1 H^+). În condițiile unei administrări adecvate de insulină, reducerea acidozei și stimularea anabolismului sînt responsabile de pătrunderea potasiului în celule și de scăderea kaliemiei. Alcaloza metabolică constituie, de asemenea, un important factor care favorizează apariția **H.** Ionii de H^+ sînt eliberați din celule în spațiul interstițial, pentru a aduce pH-ul la valori cît mai apropiate de normal. Pentru a păstra electroneutralitatea, ionii de potasiu și sodiu pătrund în celule, ceea ce duce la scăderea kaliemiei. Pentru fiecare 0,1 unități de creștere a pH-ului se produce o reducere a K^+ plasmatic cu aproape 0,6 mEq/l. O dată instalată, **H.** crește resorbția renală de bicarbonat, ceea ce perpetuează alcaloza metabolică și, implicit, întreține **H.** Paralizia periodică familiară este o afecțiune care evoluează cu normo-, hipo- sau hiperkaliemia. În forma hipokalemică, simptomatologia clinică este declanșată de pătrunderea potasiului în celule cu reducerea kaliemiei pînă la valori de 1,5 mEq/l. Între perioadele paroxistice, bolnavii nu acuză nici o suferință, iar kaliemia este normală. Atacul paroxistic se pare că este dat de stimularea activității pompei sodiu-potasiu, prin diverși factori (adrenalină, glucocorticoizi), care duc la deplasarea potasiului plasmatic în celule, unde apare în concentrații de pînă la 20 de ori mai mari decît în mediul extracelular. După o perioadă variabilă, de 6—48 de ore, potasiul iese din celule în mod spontan și reface kaliemia. Tratamentul anemiei megaloblastice se însoțește de multe ori — mai ales în formele severe ale acesteia — de **H.** Explicația este dată de faptul că încorporarea intracelulară de acid folic sau vitamină B_{12} creează o accelerare a formării de hematii și, implicit, o înglobare de potasiu. Concentrația plasmatică a acestuia se reduce cu aproape 1 mEq/l. Uneori, cînd scăderea kaliemiei este și mai pronunțată, pot fi precipitate aritmiile cardiace. Valoarea medie a potasiului conținut în globulele roșii este de aproape 100 mEq/l. *Diluția plasmatică*, prin perfuzarea unor cantități mari de lichide pe o perioadă de timp mai îndelungată reprezintă, de ase-

menea, o modalitate prin care poate apare **H. Patogenia manifestărilor H.** *Scăderea forței musculare* se datorește modificării potențialului celular de membrană, în sensul reducerii excitabilității fibrelor musculare. Răspunsul acestora la stimulii fiziologici se micșorează pînă la dispariția completă. Fenomenul nu apare pînă cînd concentrația plasmatică a potasiului nu este mai mică de 2,5 mEq/l. Există o mare individualitate de a răspunde în fața **H.** care ține de concentrația calciului plasmatic, de pH și de rapiditatea cu care se instalează scăderea kaliemiei. *Rabdomioliza* se datorește incapacității musculaturii scheletice de a-și adapta fluxul circulator pe măsura cerințelor impuse de efortul fizic. Lipsa unor cantități adecvate de potasiu reduce capacitatea vasodilatatorie locală a musculaturii aflate în contracție, ceea ce se însoțește de scăderea posibilităților de irigare. În felul acesta apare ischemia relativă a țesuturilor care, în cazurile severe, poate culmina cu necroza musculară. *Alterarea funcției renale* este dată de apariția degenerescenței vacuolare la nivelul celulelor epiteliale ale tubului contort proximal și, ocazional, ale celui distal. Leziunile generate prin depleția de potasiu, necesită un timp de constituire de cel puțin o lună și au caracter reversibil. Alături de degenerescența vacuolară se instituie fibroză interstițială, atrofie și dilatație tubulară, cu caracter ireversibil. Filtrarea glomerulară este, de asemenea, redusă, însă se normalizează o dată cu restabilirea valorilor fiziologice ale kaliemiei. Alterarea capacității de concentrare a urinei se datorește descreșterii posibilității tubilor renali de a răspunde la acțiunea hormonului antidiuretic. Se pare că, în prezența **H.** este afectată generarea și acțiunea AMPc, care constituie mediatorul intracelular al acțiunii ADH. **H.** crește producția de amoniac la nivelul celulelor tubulare renale, datorită modificării pH-ului intracelular. Se constată o mărire atît a ionilor de amoniu excretați urinar, cît și a concentrației amoniacului din sîngele renal. Creșterea acestuia din urmă este periculoasă pentru bolnavii cu insuficiență hepatică severă, la care **H.** poate precipita coma hepatică. Scăderea kaliemiei alterează și acidifierea urinei. Prin mecanisme necunoscute, urina bolnavilor cu **H.** nu poate fi redusă la un pH mai mic de 6. Se pare că incapacitatea rinichiului de a elimina ionii de hidrogen este compensată de creșterea producției de amoniac și de secreția corespunzătoare a unor niveluri ridicate de amoniu. În felul acesta se menține excreția normală a ionilor de hidrogen, fără a se modifica echilibrul acidobazic. Reabsorbția bicarbonaților urinari se află în relație de inversă proporționalitate cu concentrația plasmatică a potasiului. Se favorizează astfel apariția alcalozei metabolice — atît de frecventă în **H.** Pe de altă parte, creșterea bicarbonaților plasmatici induce transferul intracelular al kaliului și accentuarea **H.** Asupra excreției urinare a sodiului, reducerea potasemiei are un efect complex. În cazul unei alimentații sărate, **H.** facilitează retenția de sodiu și instalarea edemelor. Pe de altă parte, în situația unei depleții de volum, **H.** împiedică capacitatea rinichiului de a-și crește reabsorbția de sodiu la un nivel maxim. Mecanismele prin care se produce această dualitate în comportamentul **H.** sînt mai puțin cunoscute. DIAGNOSTIC CLINIC. Manifestările **H.** sînt multiple. Deși ele sînt evident sub 3 mEq/l, semne discrete pot fi găsite și la valori situate între 3,5 și 3 mEq/l. **Semne și simptome generale.** Bolnavii prezintă iritabilitate, anorexie, vărsături (care accentuează **H.**), astenie

Scanned with OKEN Scanner

(datorită modificării electroliților ntracelulari), iar în cazurile severe — obnubilare și comă. **Semne și simptome neuromusculare.** Reducerea forței musculare este relativ caracteristică scăderii kaliemiei. Primele manifestări apar la nivelul membrelor inferioare și, îndeosebi, la mușchiul cvadriceps. De aceea bolnavii acuză reducerea capacității de a se deplasa pe jos și de a efectua anumite solicitări fizice. Pe măsură ce **H.** avansează, sînt afectați mușchii trunchiului, ai extremităților superioare; iar, în cazuri extreme, mușchii respiratori (diafragmul și mușchii intercostali). Atingerea acestora din urmă constituie una din cauzele instalării exitusului. Bolnavii acuză, de asemenea, parestezii, tulburări de deglutiție, imposibilitatea de a ridica și de a ține capul vertical, ptoză palpebrală bilaterală etc. Pe fondul permanent de fatigabilitate musculară pot apărea accese paretice paroxistice, cu impotență funcțională tranzitorie, instalate brusc, mai ales la nivelul membrelor inferioare. În cazuri mai severe de **H.** se descriu paralizii musculare flasce, cu hipotonie, asimetrice, contracții musculare bruște cu revenire rapidă și spontană; mai frecvente la nivelul gambei, crizele sînt însoțite de diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase. Un semn specific **H.** îl reprezintă dispariția răspunsului idiomuscular. Izolat sau alternînd cu episoadele descrise anterior, există fenomene de hiperexcitabilitate neuromusculare manifestate prin crampe, spasme musculare, care pot merge pînă la crize de tetanie cu contractură generalizată (mai frecvent la femei). Semnele Chvostek și Trousseau pot fi puse în evidență. La bolnavii cu rabdomioliză se evidențiază colorarea roșiatică a urinei, datorită eliminării renale a mioglobinei. Atingerea mușchiului cardiac se manifestă prin dilatația acestuia, ceea ce duce la apariția insuficienței de pompă a inimii. În afara musculaturii striate, **H.** afectează și musculatura netedă, căreia îi imprimă aceeași hipoexcitabilitate la stimulii tonogeni. Datorită acestui fapt se instalează hipotensiunea arterială — predominent ortostatică—, distensia gastrică, încetinirea tranzitului intestinal, iar în situațiile grave, ileusul paralitic. Manifestările digestive pot simula o afecțiune abdominală chirurgicală. O formă clinică particulară de afectare a musculaturii este reprezentată de paralizia hipokaliemică paroxistică familiară. Modificări paralitice apar în repaus sau după solicitări fizice intense, după prînzuri bogate în hidrați de carbon, după diverse stressuri, tratamente cu corticoizi, glucagon sau adrenalină. Parezele de tip „flasc" se instalează rapid și dispar spontan după reechilibrarea kaliemiei. Între perioadele de acutizare lipsesc manifestările clinice, iar potasemia se găsește în limite fiziologice. **Semne și simptome renale.** Scăderea capacității de concentrare a rinichilor explică poliuria și polidipsia. Urinele sînt izostenurice și conțin cantități reduse de sodiu. Uneori pot exista edeme periferice. Restricția de lichide este greu tolerată — dar mult mai ușor decît în cazul existenței diabetului insipid și antrenează o sete imperioasă. **Semne și simptome cardiovasculare. H.** se manifestă la nivelul inimii, îndeosebi prin tulburări ale excitabilității centrilor stimulatori cardiaci. Există o gamă largă de aritmii, a căror severitate, în cazurile grave, duce la încetarea funcției de pompă a cordului. Bolnavii acuză palpitații cu caracter regulat sau neregulat, modificări ale frecvenței pulsului, dispnee, paloare, amețeli, senzație de lipotimie, transpirații reci. Aceste manifestări sînt agravate de administrarea de digitală, ale cărei efecte toxice devin vizibile chiar în doze terapeutice (**H.**

Scanned with OKEN Scanner

creşte sensibilitatea cordului la digitală). Măsurarea tensiunii arteriale evidenţiază valori mici ale acesteia, care se reduc şi mai mult în momentul ridicării în picioare. În cazul sindromului Conn, care se asociază cu o retenţie crescută de sodiu şi apă, dar şi o depleţie de potasiu, apare hipertensiunea arterială sisto-diastolică, cu valori ale maximei pînă la 200 mm Hg şi ale minimei în jur de 100 mm Hg. Nivelurile atinse sînt, în general, constante, iar pacienţii dovedesc o toleranţă bună a acestora. DIAGNOSTIC PARACLINIC ŞI DE LABORATOR. **Electrocardiograma** dă informaţii deosebit de utile asupra diagnosticului de **H.** şi asupra răsunetului cardiac al acesteia. Criteriile de diagnostic ECG sînt numeroase. Segmentul ST se subdenivelează, mai ales în prima sa jumătate, luînd un aspect concav spre linia zero şi uşor oblic ascendent spre acesta. Unda T se micşorează ajungînd plată. Durata undei T scade în formele avansate ale **H.** În înregistrările foarte fidele se poate recunoaşte începutul undei T aplatizate prin prezenţa unei mici adînciturі pe linia izoelectrică. Unda U creşte mult în amplitudine, depăşind 1 mm, ajungînd la 2—3 mm şi adeseori devenind mai ampla decît T. Destul de frecvent se produce o undă T + U, prin fuziunea unei unde U ample pe ramura descendentă a unei unde T mai mici, dar vizibilă. Aspectul realizat este asemănător celui cu al unei unde T foarte largi şi cu ramura terminală mai lungă şi mai oblică. În apropierea vîrfului undei se observă separarea dintre T şi U printr-o mică adîncitură. Intervalul Q-T real este scurtat uşor, iar intervalul Q-(T + U) aparent este prelungit. Aprecierea intervalului Q-T este bine a se face în derivaţia V_1 unde distincţia între T şi U apare mai evidentă. Modificările complexului ST-T-U apar şi evoluează aproape paralel şi depind de gradul **H.** Ele încep chiar la valori de 3,5 mEq/l, sînt aproape constante şi destul de evidente la 3 mEq/l şi foarte exprimate la 2,7 mEq/l. Complexul QRS prezintă doar o uşoară prelungire a duratei (cu cel mult 0,02") la valori foarte scăzute ale kaliemiei. Unda P este uşor lărgită şi amplificată nesemnificativ. În afara criteriilor de diagnostic a **H.**, ECG reflectă consecinţele acestei tulburări electrolitice asupra automatismului şi excitabilităţii cardiace. Aritmiile sînt întîlnite doar în reducerea severă a kaliemiei. Cele mai frecvente sînt: tahicardia paroxistică supraventriculară cu blocul atrioventricular, disociaţia atrioventriculară, blocul atrioventricular de gradul I sau II cu perioade Wenckebach, extrasistole atriale şi ventriculare, tahicardii sau fibrilaţie ventriculară. Ele sînt mai precoce şi mai severe la cei digitalizaţi. **Examenul sîngelui.** *Electroliţii plasmatici* sînt modificaţi. Se constată scăderea kaliemiei, iar, uneori, diminuarea magnezemiei şi creşterea natremiei. *Azotemia* este ridicată, fie datorită insuficienţei renale funcţionale (prin depleţie de volum), fie catabolismului accelerat indus de degradarea celulelor leucemice sau a fibrelor musculare necrozate. *Tulburările echilibrului acidobazic* asociate **H.** sînt redate în tab. 2 (pag. 178). *Uricemia* este ridicată în cazul catabolismului celular accelerat (leucoze, rabdomioliză). *Hemoleucograma* evidenţiază, în anumite situaţii, creşterea leucocitelor sau prezenţa anemiei megaloblastice. *Glicemia* poate fi uneori uşor mărită, fără ca subiectul să prezinte diabet zaharat. Explicaţia este dată de efectul inhibitor al **H.** asupra secreţiei de insulină. Restabilirea kaliemiei normalizează glicemia. **Examenul de urină.** *Sumarul de urină* evidenţiază prezenţa unor urinei izo- sau hipostenurice, proteinurie, cilindri hialini. *Electroliţii urinari* sînt modificaţi. La pacienţii cu depleţie

de volum se constată scăderea Na^+ urinar sub 10 mEq/l. În hiperaldosteronismul primar, Na^+ urinar depăşeşte 20 mEq/l. La bolnavii cu pierderi extrarenale de K^+, concentraţia sa urinară este sub 25 mEq/zi. Prin contrast, la cei cu pierderi renale mari apar valori ridicate ale kaliuriei. Concentraţia potasiului urinar trebuie întotdeauna corelată cu diureza, pentru a putea aprecia corect sursa renală sau extrarenală a eliminarilor de kaliu. Uneori, excreţia urinară de K^+ nu se corelează cu originea pierderii de K^+. Astfel de situaţii se întîlnesc în cazul utilizării de diuretice sau al depleţiei de volum. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL se face cu alte tulburări hidroelectrolitice: hipomagnezemie, hipocalcemie, hiperpotasemie. EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. Evoluţia şi prognosticul sînt favorabile cînd tratamentul este aplicat corect şi la timp şi cînd factorii favorizanţi sînt îndepărtaţi. Pentru formele uşoare de **H.** există posibilitatea corecţiei spontane a dezechilibrului electrolitic creat, dacă încetează acţiunea agentului declanşator (ex., în inaniţie, reluarea alimentaţiei fiziologice). În cazurile avansate de **H.**, evoluţia şi prognosticul sînt sumbre în absenţa unei terapii energice. Acest lucru se datorează apariţiei complicaţiilor **H.**: paralizia muşchilor respiratori, tahicardia şi fibrilaţia ventriculară, oprirea cardiacă. TRATAMENT. **Repausul la pat** este obligatoriu în formele acute şi severe ale **H.** Durata sa este variabilă, fiind cuprinsă între 48-72 de ore. Normalizarea kaliemiei nu echivalează întotdeauna cu refacerea rezervelor de K^+ ale organismului, capacitatea de efort fizic poate fi limitată, iar cordul rămîne încă sensibil la stimulii aritmogeni. Din acest motiv, în convalescenţă se interzice mişcarea fizică intensă. **Regimul alimentar şi aportul hidric.** Dieta trebuie să fie bogată în potasiu. În general se recomandă acele alimente contraindicate în hiperpotasemii. Sînt preferate fructele crude sau sub formă de sucuri, legumele crude — sub formă de pireuri sau supe—, laptele şi carnea. Se recomandă reducerea aportului hidraţilor de carbon, întrucît aceştia, crescînd secreţia de insulină endogenă, antrenează trecerea K^+ în celule. Aportul hidric este dictat în funcţie de senzaţia de sete. Datorită afectării capacităţii de concentrare a urinei şi creşterii diurezei, volumul de apă ingerat poate să ajungă la 3—4 litri pe zi. În cazul prezenţei **H.** prin diluţie plasmatică secundară perfuziilor masive şi prelungite se impune restricţia aportului hidric. **Tratamentul curativ.** Orice act terapeutic trebuie să fie precedat de aprecierea cît mai corectă a stării clinice a bolnavului. Supravegherea electrocardiografică şi a forţei musculare indică evoluţia deficitului K^+ din organism. Scopul iniţial al tratamentului este de a scoate bolnavul din pericol, şi nu de a corecta întregul deficit de K^+. *Deficitul de potasiu* este greu de apreciat cu exactitate, întrucît nu există o corelaţie bine stabilită între kaliemie şi rezervele de K^+ ale organismului. Se consideră că pierderea a 100—200 mEq de K^+ scade kaliemia cu 1 mEq/l. Un deficit suplimentar de alţi 100—200 mEq aduce concentraţia K plasmatic la 2 mEq/l. Pierderea în continuare de K^+ produce, în schimb, o scădere relativ mică a kaliemiei, întrucît celulele sînt capabile de a elibera K^+ intracelular şi de a menţine concentraţia plasmatică a acestuia la valori apropiate de 2 mEq/l. În cazul bolnavilor cu paralizie periodică familiară hipokalemică, deficitul potasic este nesemnificativ, deoarece se produce pătrunderea K^+ în sectorul celular. La aceşti pacienţi, administrarea de K^+ se face doar în scopul de a normaliza kaliemia şi nu a completa rezervele organismului, care sînt practic neafectate.

Scanned with OKEN Scanner

Aprecierea corectă a deficitului de potasiu trebuie făcută numai după normalizarea pH-ului sangvin, întrucît atît acidoza cît și alcaloza produc mari variații ale kaliemiei. *Conduita practică* ține seama de deficitul de K^+ existent. Se poate folosi o gamă largă de săruri de K , dintre care cele mai întrebuințate sînt KCl și $KHCO_3$. Utilizarea KCl prezintă două avantaje esențiale. În primul rînd, alcaloza metabolică care se asociază frecvent cu **H.** este hipocloremică (se pierde Cl^- prin vărsături etc.). Din aceste considerente, administrarea KCl este esențială pentru corectarea atît a alcalozei, cît și a deficitului de K^+. Întrebuințarea altor săruri de K^+ este mai puțin eficientă în pozitivarea balanței K^+ și poate chiar accentua severitatea alcalozei. În al doilea rind, KCl realizează o creștere mai pronunțată a kaliemiei, comparativ cu alte săruri de potasiu. Acest lucru este deosebit de important întrucît, în cazul **H.** severe, se urmărește obținerea unei kaliemii eficiente care să amelioreze, într-o perioadă relativ scurtă, modificările electrocardiografice și forța musculară. Administrarea de $KHCO_3$ nu îndeplinește aceste condiții, deoarece o mare parte din aportul de K^+ pătrunde în celule o dată cu radicalul carbonic. În schimb, ionul de clor, persistînd în mediul extracelular, antrenează menținerea K^+ (din KCl) o perioadă mai îndelungată în lichidul plasmatic și interstițial. Deși, $KHCO_3$ nu este atît de eficient ca KCl în alcaloza metabolică asociată **H.**, ea este preferată în terapia acidozelor care se însoțesc de scăderi moderate ale kaliemiei (ca în acidozele tubulare renale proximale și distale). Tratamentul oral cu KCl nu se poate face la comatoși și la cei care prezintă vărsături. De asemenea, ținînd seama de caracterul iritant pentru mucoasa tubului digestiv, KCl se administrează cu prudență la pacienții care prezintă compresiuni esofagiene (stenoză mitrală strînsă) sau încetinirea tranzitului intestinal. În caz contrar, KCl poate provoca ulcerații care merg pînă la perforarea peretelui tubului digestiv. Pentru a evita aceste accidente, KCl administrat sub formă de tablete (1 g KCl tabletă) se dizolvă în puțină apă și se ia după mese, sau se pisează și se presară peste alimentele ingerate. Atunci cînd **H.** sînt extrem de severe sau cînd calea orală nu poate fi folosită, K se administrează i.v. Se folosește de obicei soluția de KCl 200 g/l ce conține 1 g KCl (13,5 mEq/l) în 5 ml. Ea se adaugă serului fiziologic sau glucozei 5%, și se administrează parenteral numai diluată în serul de perfuzat, pentru că, în caz contrar, produce stop cardiac. Cantitatea de KCl adăugată nu poate depăși, în mod obișnuit, mai mult de 1,5—2,0 g la 250 ml ser fiziologic, întrucît, în caz contrar, produce o iritație intensă a peretelui venos, greu suportată de bolnav și chiar tromboza venei interesate. Uneori pot fi tolerate chiar 3 gKCl la 250 ml soluție perfuzabilă. În general se preferă utilizarea serului fiziologic în locul glucozei 5%, deoarece o dată cu pătrunderea intracelulară a glucozei se favorizează și influxul de K^+. Acest lucru apare evident atunci cînd se folosesc cantități relativ mici de KCl (2 g/KCl la 1 litru ser glucozat), kaliemia putînd fi redusă cu 0,2—0,8 mEq/l. Dacă bolnavul este digitalizat sau are o kaliemie relativ scăzută, micșorarea suplimentară a K^+ plasmatic poate antrena grave aritmii cardiace. Din aceste considerente se preferă utilizarea a cel puțin 3—4g KCl la 1 litru de soluție perfuzabilă, de preferință ser fiziologic. **H.** moderate (2,5—3, 5mEq/l), deși în condiții obișnuite nu au un caracter de urgență, necesită corectarea energică a kaliemiei la digitalizații cronici (**H.** produce tulburări de

iitm severe ale inimii) şi la cei cu fnsuficienţă hepatică severă (poate ai precipitată coma hepatică). Doza orală obişnuită în asemenea situaţii este de 40—80 mEq K^+/zi. Pentru **H.** mai severe, ritmul de perfuzie este de 10—20 mEq/oră, putînd ajunge în situaţiile extreme la 100—120 mEq/oră. În ultimul caz, dacă este nevoie, abordul venos se face prin denudarea bolnavului. Ritmul de administrare nu trebuie să depăşească 120 mEq/oră, chiar în **H.** mari, întrucît se poate creşte brusc kaliemia într-un interval scurt, insuficient pătrunderii intracelulare a potasiului, ceea ce poate provoca oprirea cordului. Utilizarea căii parenterale trebuie evitată la bolnavii anurici. Necesitatea unei terapii energice pentru acoperirea deficitului de K^+ apare la diabeticii cu cetoacidoză severă. Întrebuinţarea insulinei şi corectarea acidozei facilitează influxul de K^+ în celule şi declanşează **H.** Apariţia **H.** poate fi prevenită prin adăugarea la fiecare litru de ser perfuzabil a cîte 4 g de KCl. În condiţiile în care kaliemia se reduce drastic, se suplimentează cu încă 2—4 KCl fiecare litru de ser fiziologic. Dacă denudarea nu este posibilă şi kaliemia este mică, pe lîngă măsurile luate se recurge la administrarea de K^+ sub formă de penicilină G potasică (1,7 mEq K^+ la 1 milion unităţi) i.m. O dată cu reluarea diurezei, volumul de lichid perfuzabil trebuie redus, întrucît prin urină pot fi antrenate cantităţi mari de K^+.

La bolnavii cu **H.**, în afara administrării de KCl, se pot folosi ca medicamente adjuvante pentru ridicarea K^+ plasmatic: spironolactona sau triamterenul. Spironolactona se dă în astfel de situaţii în doze de 150 mg/zi. Ea este suficientă doar în cazurile în care există hiperaldosteronism. Prin contrast, triamterenul inhibă secreţia distală de K^+, independent de aldosteron şi de aceea poate fi eficient în situaţiile în care spironolactona nu se dovedeşte a fi utilă. În paralizia periodică familiară hipokalemică, folosirea a 10 g KCl administrate pe cale orală, duce de obicei la creşterea forţei musculare în 15—120 de minute. Dacă nu se obţine nici o ameliorare, după 1—2 ore se mai pot adăuga încă 5 g de KCl. O dată recăpătată forţa musculară, terapia trebuie condusă spre prevenirea recidivelor. Acest lucru se obţine prin dietă hiposodată şi săracă în hidraţi de carbon, suplimentare cu KCl sau administrare de 100 mg/zi spironolactonă. Tratamentul trebuie condus pînă cînd K^+ seric revine la normal şi se menţine la acest nivel 1—2 zile. Terapia de restabilire a capitalului potasic durează de regulă între 4—7 zile. În tot timpul echilibrării electrolitice este necesară supravegherea electrocardiografică atentă a bolnavului. **Tratamentul etiologic.** Înlăturarea cauzei declanşate şi tratarea bolii de bază reprezintă garanţia restabilirii constante a kaliemiei. Măsurile terapeutice se adresează afecţiunilor prezentate în tab. 1 (pag. 177).

Tabelul 1

Etiopatogenia hipopotasemiilor

I.	Scăderea aportului de potasiu:
	1 — inaniţie, alcoolism, anorexie, geofagie, sindromul „ceai şi piine prăjită“
	2 — alimentaţie parenterală fără potasiu

Scanned with OKEN Scanner

continuare tabelul 1

II. Creşterea eliminării de potasiu:
A. Pe cale digestivă:
1 — vărsături, aspiraţie gastrică prelungită
2 — diaree:
— administrare de laxative în exces
— tumori viloase sigmoidiene sau rectale
— sindromul Zollinger-Ellison
— sindromul de malabsorbţie
— fistule biliare sau intestinale
3 — ureteroenterostomie
B. Pe cale cutanată (transpiraţii excesive)
C. Pe cale renală
1 — diureză osmotică (glucoză, manitol, soluţii saline hipertone)
2 — reluarea diurezei după insuficienţă renală acută
3 — administrare prelungită de diuretice
4 — hiperaldosteronism primar şi secundar
5 — sindromul Bartter
6 — pielonefrite cronice „cu pierdere de potasiu"
7 — boala Cushing sau corticoterapia prelungită
8 — deficienţă de magneziu
9 — cetoacidoză diabetică
10 — boli cronice cu bilanţ azotat negativ
11 — leucemii
12 — aminoacidurie renală (sindrom Fanconi)
13 — deficienţă renală genetică de secreţie tubulară a potasiului
14 — acidoză tubulară renală
15 — tratament prelungit cu penicilină sodică sau carbenicilină
D. Trecerea potasiului în celule:
1 — alcaloze metabolice şi respiratorii
2 — perfuzii cu glucoză hipertonă şi insulină
3 — insulinom
4 — paralizie periodică hipokalemică
5 — delirium tremens
6 — tratamentul anemiilor megaloblastice
7 — proliferare leucemică
E. Diluţia lichidului extracelular prin perfuzii masive şi prelungite

Tabelul 2

Tulburări acidobazice în hipopotasemii şi etiologia lor

Acidoză metabolică	*Alcaloză metabolică*
Acidoză tubulară renală	Exces mineralocorticoid
Cetoacidoză	Diuretice
Nefropatii cu pierdere de sare	Vărsături
Diaree	Carbenicilină sau penicilină
Fistule intestinale sau drenaj tubular	
Abuz de laxative	

Scanned with OKEN Scanner

N

NEFROPATIE URICĂ ACUTĂ (N.U.A.), una dintre complicaţiile renale ale hiperuricemiei, ce constă în realizarea de leziuni obstructive la nivelul tubilor renali, prin uraţii eliminaţi urinar, ceea ce poate determina apariţia insuficienţei renale acute (IRA). Frecvenţa ei, în rîndul bolnavilor cu hiperuricemie, este mică. CADRUL ETIOPATOGENIC ŞI LEZIONAL. Pentru a se constitui **N.U.A.** este necesar ca bolnavul să prezinte un grad înalt de hiperuricurie şi o reducere a aciditătii urinare. *Hiperuricuria* apare în condiţiile hiperuricemiei. Trebuie menţionat că dintre cauzele cel mai des implicate în apariţia **N.U.A.** sînt tratamentele chimioterapice ale afecţiunilor neoplazice mielo- şi limfoproliferative, status epilepticus, şocul termic, sindromul Lesch-Nyhan, necroza spontană a unor tumori solide, utilizarea uricozuricelor în hiperuricemiile masive. Chimio- şi radioterapia neoplaziilor sistemului hematoformator se însoţesc de eliberarea unor mari cantităţi de acizi nucleici (bogaţi în purine), a căror metabolizare duce la generarea de acid uric. În plus, se elimină şi o cantitate crescută de radicali sulfaţi, fosfaţi etc., cu caracter acid, a căror epurare renală implică o scădere a aciditătii urinare (factor favorizant al precipitării uraţilor). Stările epileptice, prin succesiunea de contracturi tonicoclonice, crescînd catabolismul muscular, duc la formarea unor mari cantităţi de uraţi. În plus, se adaugă efectul acidifiant produs de hiperproducţia de lactaţi şi de acumularea de bioxid de carbon (prin blocarea temporară a respiraţiei, datorită stării de contracţie a musculaturii peretelui toracic şi a diafragmului), care facilitează cristalizarea uraţilor în ţesuturile organismului, inclusiv în cel renal. Stările de şoc, îndeosebi cel termic, pe lîngă creşterea catabolismului proteic indus de starea de agresiune biologică în care se află organismul, creează o reducere a volemiei (favorizează creşterea uricemiei) şi produce o acidoză metabolică, prin gradul de anoxie periferică (creşte acidul lactic, piruvic etc.). Sindromul Lesch-Nyhan este însoţit continuu de hiperuricurie considerabilă, datorită unui defect congenital al enzimei hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază. Sindromul se asociază unei cristalurii permanente. Necroza spontană a unor tumori solide intervine în constituirea **N.U.A.** prin eliberarea masivă a unor mari cantităţi de acid uric, cît şi a unor radicali acizi care nu fac decît să scadă aciditatea urinară. S-a observat că posibilitatea de a se produce precipitarea uraţilor la nivel renal este cu atît mai mare cu cît uricuria este mai ridicată. Acest lucru a plecat de la constatarea că litiaza urică apare în proporţie de 11% la indivizii cu uricurie inferioară celei de 300 mg/zi, de 21% pentru cei la care uricuria

Scanned with OKEN Scanner

este cuprinsă între 300—700 mg/zi, de 35% pentru uricuria de 700—1 100 mg/zi și de 50% pentru uricuria superioară cifrei de 1 100 mg/zi. Utilizarea terapeutică a uricozuricelor de genul probenecidului, sulfinpirazonei etc., în condițiile în care uricuria depășește 700 mg/zi, poate precipita instalarea **N.U.A.** prin suplimentarea cantității de acid uric eliminată renal. *Aciditatea urinară* se întîlnește în mod constant la bolnavii cu hiperuricemie. Explicația nu este încă suficient de clară, fiind invocat caracterul de acid slab al acidului uric, scăderea capacității tubulare de a sintetiza amoniac etc. Pentru constituirea cristalelor de urați la nivel renal, pH-ul urinei are o importanță deosebită. S-a constatat că la un pH de 5, gradul de solubilitate al acidului uric este doar de 150, crescînd însă la aproape 2 000 la un pH urinar de 7. Combinarea dintre hiperuricurie și aciditate urinară crescută favorizează constituirea cristalelor de urați la nivelul tubilor, canalelor colectoare și calicelor. Această precipitare masivă duce la blocarea porțiunii tubulare a nefronilor și la lezarea secundară a celulelor epiteliale tubulare. Ultimul aspect este însoțit de efracția cristalelor în țesutul interstițial, ceea ce duce la o reacție inflamatorie locală și, eventual, la necroza tubulară acută. Procesul de efracție se produce predominant în medulară și în mai mică măsură în corticală. Zona renală cea mai afectată de acest proces este papilorenală, unde se pare că pH-ul este cel mai scăzut, facilitînd ca uratul de sodiu, filtrat glomerular, să fie transformat în acid uric, care este de 10 ori mai puțin solubil față de primul. Precipitatele sînt, în mod obișnuit, constituite lent, fiind bine tolerate. Precipitarea poate fi însă și masivă (în condițiile etiologice enunțate), producînd o insuficiență renală acută prin mecanism obstructiv. Consecința directă a obstrucției tubilor renali o constituie scăderea filtrării glomerulare, proces ce are, de cele mai multe ori, un caracter reversibil. Pe lîngă obstrucția tubulară, în patogeneza insuficienței renale acute din **N.U.A.** intervine și obstrucția vasculară renală distală la nivelul arteriolelor eferente și capilarelor peritubulare. Probabil că la acest lucru contribuie procesul inflamator interstițial. La examenul anatomopatologic se observă prezența de cristale de urați aglomerate în tubii renali proximali, distali, colectori, în calice și chiar uretere. Tubii și, în special, ansa Henle sînt dilatate, prezentînd semne de necroză parietală. Celulele tubulare sînt desprinse de pe peretele tubular, fiind eliberate în lumenul acestora. Se agravează gradul de obstrucție renală. Reacția inflamatorie interstițială este concentrată în jurul depozitelor de urați. Dacă procesul acut se instalează pe leziuni cronice ale unei nefropatii gutoase, atunci se adaugă prezența elementelor de fibroză, a tofilor, hialinizarea parțială sau totală a glomerulilor și îngroșarea fibrilară a membranei bazale glomerulare. Alte leziuni pot fi nefroscleroza vaselor eferente și a capilarelor peritubulare. DIAGNOSTIC CLINIC. Fără a fi o regulă generală, manifestările clinice ale **N.U.A.** apar pe fondul existenței unor semne tipice de gută cu atingere articulară. Chiar în absența hiperuricemiei cronice, existența în antecedentele recente a unei cure citostatice intensive etc., căreia îi urmează un sindrom oligoanuric brutal, atenționează asupra obstrucției intrarenale. Faza anurică apare de la aproape 36 de ore pînă la cîteva zile din momentul creșterii excreției masive de acid uric și durează, în medie, 14 zile. Clinic, ea prezintă multiple manifestări. Ma-

Scanned with OKEN Scanner

nifestări nervoase. Bolnavii acuză cefalee, somnolenţă, torpoare, halucinaţii, iar, uneori, fenomene eclamptice (prin edem cerebral). Crizele convulsive, crampele musculare şi fasciculaţiile sînt datorate modificărilor hidroelectrolitice. **Manifestări digestive.** Sînt frecvent observate anorexia, meteorismul abdominal, greaţa şi vărsăturile. **Manifestări cardiorespiratorii.** Tensiunea arterială este, în general, normală. Creşterea volemiei, prin menţinerea unui aport hidric crescut, asociat unei alimentaţii normosodice, poate precipita — mai ales la persoanele în vîrstă — apariţia insuficienţei cardiace congestive şi chiar a edemului pulmonar. Dacă gradul de insuficienţă renală se prelungeşte mai mult, datorită acidozei metabolice secundare, respiraţia devine de tip acidotic. În afara acestei situaţii, modificările respiratorii sînt minore. **Manifestări renale.** Bolnavii sînt oligoanurici, eliminînd în jur de 400—500 ml de urină pe zi. Acuză, de asemenea, dureri lombare bilaterale sau stare de tensiune locală, exacerbată de percuţia regională. La examenul fizic, rinichii sînt uşor măriţi de volum şi sensibili. Urinele au un aspect roşu-cărămiziu, datorită eliminării de uraţi (culoare cărămizie) şi hematuriei (prin lezarea tubulară a cristalelor de uraţi). Reluarea diurezei în faza poliurică a IRA duce la ameliorarea manifestărilor din etapa precedentă. În schimb, pot apărea complicaţii legate de echilibrul hidroelectrolitic sau de coagulabilitatea sangvină (tromboze, embolii). DIAGNOSTIC PARACLINIC ŞI DE LABORATOR. **Examenul urinei.** *Hiperuricuria* este deosebit de marcată în fazele precoce ale **N.U.A.** Ea poate să atingă, în unele cazuri, peste 1 100 mg/zi. Un test util în practica medicală este reprezentat de evidenţierea unui raport acid uric/creatinină de peste 1 în probele de urină. *Hematuria* este macro- sau microscopică. **Examenul sîngelui.** *Hiperuricemia* se întîlneşte de regulă în perioada premergătoare **N.U.A.** Valoarea sa poate atinge 20 mg% sau chiar mai mult, în funcţie de circumstanţele etiologice. *Electroliţii sangvini* sînt modificaţi, observîndu-se hiponatremie, hiperkaliemie, hipocloremie, hipocalcemie, hipermagnezemie. *Echilibrul acidobazic* este alterat, în sensul constituirii unei acidoze metabolice, compensate pînă la un anumit nivel prin mecanismul respirator. Uneori starea de acidoză poate fi severă, rezerva alcalină scăzînd sub 12 mEq/l. *Ureea* şi *creatinina* sînt crescute. Retenţia azotată este datorată nu numai suspendării funcţiei renale, ci şi hipercatabolismului proteic. Raportul uree urinară/uree sangvină este mai mic de 10. **Examenul radiologic** evidenţiază mărirea umbrelor renale. De asemenea, se poate constata prezenţa edemului pulmonar interstiţial. **Examenul ECG** arată modificările tipice hiperkaliemiei (unda T înaltă, cu baza îngustă, simetrică şi ascuţită; unda P se aplatizează; apar tulburări de ritm şi de conducere). DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. Dacă hiperuricemia este cunoscută, diagnosticul diferenţial trebuie făcut în primul rînd cu alte forme de manifestare renală a hiperuricemiei: litiaza renală (de regulă unilaterală, semnul Giordano intens pozitiv, identificarea calculilor radiotransparenţi prin urografie), nefropatia gutoasă cronică (proteinurie de tip tubular, scăderea capacităţii de concentrare a urinei, lipsa oligoanuriei, prezentă doar în stadiile terminale etc.). Dacă hiperuricemia nu este cunoscută, diagnosticul diferenţial se face cu alte forme de insuficienţă renală acută (rinichiul de şoc, IRA de origine toxică, prin afectare glomerulară sau a vascularizaţiei

Scanned with OKEN Scanner

renale, IRA obstructivă de alte cauze decît prin urați: calculi de altă etiologie, tumori, cheaguri de sînge, fibroze retroperitoneale, vezică neurogenă, adenom de prostată, structuri uretrale etc.). EVOLUȚIE, PROGNOSTIC, COMPLICAȚII. **N.U.A.** complicată cu insuficiență renală acută are un prognostic mai rezervat. Deși în majoritatea cazurilor se observă o reversibilitate completă, în 10—15% din situații poate apare decesul. Tulburările electrolitice grave, de genul hiperpotasemiei, explică apariția tulburărilor de ritm și de conducere grave ale inimii, care pot duce la un sfîrșit dramatic. Hiperhidratarea este responsabilă de constituirea edemului cerebral, pulmonar și a insuficienței cardiace congestive. Complicațiile infecțioase sînt cele mai de temut, întrucît ele survin pe o rezistență scăzută a organismului, ceea ce facilitează declanșarea unor stări septice deosebit de grave. Infecția tractului urinar poate fi cauzată și de cateterismul vezical, în dorința de apreciere exactă a diurezei. În faza de restabilire a diurezei, infecția urinară, deși se întîlnește frecvent, poate fi stăpînită prin antibioterapie. În prezent **N.U.A.** se observă mai rar, deoarece fiind bine cunoscut riscul blocării renale cu urați după chimioterapie intensivă etc., se aplică o terapie profilactică pentru prevenirea producerii excesive de urați (hiperhidratare, alopurinol). Surprinderea incipientă a instalării **N.U.A.** și luarea măsurilor terapeutice de urgență împiedică de multe ori instalarea IRA, imprimînd astfel o evoluție favorabilă bolii. Repetarea **N.U.A.** duce la alterarea rapidă a țesutului renal și la constituirea mai precoce a IRC. TRATAMENT. **Tratamentul profilactic.** Este de importanță esențială în prevenirea instalării **N.U.A.** Instituirea sa timpurie este deosebit de eficace. Se urmărește preîntîmpinarea eliminării unor cantități crescute de acid uric pe cale renală folosind, ori de cîte ori există pericolul apariției hiperuricemiei, terapia cu alopurinol. De asemenea, se caută alcalinizarea urinei, pentru a împiedica precipitarea uraților eliminați în tubii renali. Alopurinolul se administrează în doze variabile, cuprinse între 200—400 mg/zi, în 2—4 prize. Pentru alcalinizarea urinei se folosește bicarbonatul de sodiu, în doze de 2—4 g la fiecare 6 ore. Se controlează în permanență uricemia, care nu trebuie să depășească 6—7 mg%. pH-ul urinar este necesar a fi menținut peste 6, iar în cazurile ideale chiar peste 7. Dacă oliguria s-a instalat, utilizarea de bicarbonat se sistează (risc de hipervolemie, edem pulmonar și cerebral). **Tratamentul curativ.** *Repausul la pat* se impune pe toată durata **N.U.A.** Coexistența tulburărilor hidroelectrolitice împiedică în mare măsură mobilizarea bolnavului, datorită creării unei stări de astenie generală, obnubilare, somnolență, greață, senzație de vomă etc. O dată cu refacerea funcției renale, activitatea fizică este reluată treptat. *Regimul dietetic și hidric* sînt esențiale în terapia **N.U.A.** Dieta în IRA produsă prin hiperuricurie trebuie să fie hipergluci-dică, hipoproteică, hipolipidică și să conțină cantități foarte mici de sodiu și potasiu. Necesarul minim de calorii este de 2 000 pe zi. Glucidele pot fi asigurate fie pe cale orală (dacă toleranța digestivă o permite), fie pe cale parenterală (soluții hipertone de glucoză corectate cu insulină). Cantitatea lor zilnică trebuie să fie de cel puțin 300 g. Pe lîngă aportul energetic, ele împiedică hipercatabolismul proteic endogen, impus de necesitățile gluconeogenetice. Se pot folosi, în acest scop, mierea, dulceața, gelatinele, aluaturile preparate fără

Scanned with OKEN Scanner

grăsime, orezul, fideaua, grișul, macaroanele, mămăliga, pîinea albă veche de o zi. Proteinele sînt furnizate îndeosebi din lapte și derivatele acestuia, în cantități de 0,35—0,40 g/kg-corp. Sînt excluse brînzeturile grase și sărate. În cazul alimentației parenterale se pot folosi soluții de aminoacizi, cu condiția ca 45—50% din aceștia să fie aminoacizi esențiali sub forma L, și să conțină și aminoacizi semiesențiali (histidină, alanină, prolină, arginină). Cantitatea de grăsimi nu trebuie să depășească 50—60g/zi. Sodiul este permis în cantități de pînă la 300 mg/zi, iar potasiul pînă la 20 mEq/zi. Apa este administrată în așa fel încît să se realizeze un echilibru între pierderile zilnice renale și extrarenale și aportul hidric asociat celui de apă metabolică. Pierderile extrarenale sînt date îndeosebi de vomismente, cărora li se asociază cele datorate perspirației insensibile pulmonare și cutanate (aproximativ 800 ml/zi). Apa endogenă poate crește de la 200—400 ml/zi la 700—800 ml/zi în prima fază a anuriei. Decizia asupra cantității de lichide consumate se bazează pe estimările amintite, greutate corporală (nu se admite creșterea ponderală) și natremie. Totuși, este foarte greu a reduce aportul hidric sub 300 ml/zi. Dacă nici această restricție nu este suficientă, se impune epurația extrarenală. O dată cu instituirea precoce a hemodializei în **N.U.A.**, aplicarea regimului dietetic și a restricțiilor hidrice devine secundară. Se poate permite o alimentație mai liberă și mai variată. Apariția diurezei și chiar a poliuriei în urma terapiei cu diuretice osmotice înlesnește consumarea unor cantități mai mari de lichide. *Diureticele* au eficiență în fazele incipiente ale **N.U.A.** Utilizarea lor energică poate preveni sau debloca eventualele obstrucții tubulare create de urați. În practica clinică se întrebuințează îndeosebi manitolul și furosemidul. Manitolul — soluție 20%, se administrează în doză de 0,2—1,0kg /g-corp. Dacă după 3—4 ore diureza nu crește, se renunță la tratament. Furosemidul se dă în cantități de 40—160 mg la 4—6 ore i.v. Dacă după primele administrări nu crește diureza, înseamnă că utilitatea sa practică este nulă. *Medicația uricolitică.* Aceasta își are o utilizare deosebit de mare în dizolvarea formelor de precipitare ale acidului uric. Se întrebuințează uratoxidaza, în doze de 1 000 u/zi, timp de 6—8 zile. Cînd uricemia a ajuns la normal, se continuă cu inhibitori ai sintezei de acid uric, de genul alopurinolului, în doze prelungite, cuprinse între 100—300 mg/zi. *Epurația extrarenală* reprezintă soluția terapeutică imperioasă care se impune în cea mai mare parte a cazurilor cu **N.U.A.** Deși unii bolnavi pot beneficia de tratamentul conservator, cei mai mulți sînt nevoiți să apeleze la hemodializă sau dializă peritoneală. Metodele de epurație extrarenală trebuie realizate încă din stadiile timpurii ale **N.U.A.** Ele sînt indicate cînd oligoanuria durează de mai mult de 3 zile, cînd există semne directe de uremie (greață, vărsături, contracții musculare, convulsii, confuzie mintală), semne de supraîncărcare de volum (insuficiență cardiacă, edem pulmonar, edem cerebral), ureea sangvină > > 150 mg%, creatininemia > 6—8 mg%, hiperpotasemia > 7 mg%. Rezultatele acestei terapii sînt excelente, obținîndu-se, concomitent, reducerea concentrației serice a acidului uric. **Tratamentul complicațiilor.** *Hiperpotasemia* se combate prin excluderea alimentelor bogate în potasiu, legume, fructe, sucuri de fructe; glucoză hipertonă 20% tamponată cu 1 u de insulină la 2 g glucoză; gluconat de calciu

ol. 10% 10—30 ml i.v., care antagonizează efectele toxice ale potasiului asupra inimii. *Hiperhidratarea* se reduce prin restricţia severă de lichide şi sodiu; diaree osmotică cu 60—100 g sorbitol per os sau pe sonda gastrică; hemodializă cu ultrafiltrare. *Acidoza metabolică* beneficiază, în primul rînd, de hemodializă. *Convulsiile se* tratează prin înlăturarea produşilor toxici de metabolism, a hiperhidratării şi a diselectrolitemiei cu ajutorul hemodializei. În faza iniţială se administrează diazepam, 10—20 mg. i.v. *Insuficienţa cardiacă* se tratează prin digitoxină (doar 10% se elimină renal, restul se metabolizează hepatic) şi prin corecţia hipopotasemiei. *Complicaţiile infecţioase* sînt înlăturate prin antibioterapia fără nefrotoxicitate.

NEUROPATIE DIABETICĂ PERIFERICĂ (N.D.P.) HIPERALGICĂ, una dintre complicaţiile cronice ale diabetului zaharat, ce afectează unilateral sau bilateral nervii rahidieni (sau ramurib acestora) prin perturbările intervenite în homeostazia glicemică. Interesarea neuropată este *polinevritică* (bilaterală şi simetrică, difuză şi distală a nervilor periferici), *mononevritică* (afectat un singur nerv sau ramurile acestuia) şi *multinevritică* (atingerea simultană sau succesivă a mai multor nervi în mod asimetric). CADRUL ETIOPATOGENIC ŞI LEZIONAL. **Etiologia N.D.P.** este legată de mai mulţi factori: durata diabetului zaharat, calitatea controlului glicemic, vîrsta, tulburările nutriţionale asociate. Modificările infraclinice ale **N.D.P.** apar după 1—3 ani de la constituirea diabetului zaharat şi sînt exprimate prin modificarea vitezei de conducere motorie a nervilor. După aproape 5—8 ani de evoluţie **N.D.P.** devine manifestă, putînd îmbrăca, uneori, caracter hiperalgic. Se pare că există un paralelism între frecvenţa **N.D.P.** şi durata diabetului zaharat. *Calitatea controlului glicemic* este cel mai important factor de risc al instituirii **N.D.P.** Diabeticii bine echilibraţi metabolic perioade lungi de timp prezintă cel mai redus procent de **N.D.P.** Controlul glicemic bun sau foarte bun este capabil de a întîrzia apariţia complicaţiilor diabetului zaharat, de a frîna sau chiar de a ameliora evoluţia acestora. În schimb, diabeticii la care acest control metabolic nu a fost obţinut, prezintă o prevalenţă ridicată a **N.D.P.** În această categorie intră: diabeticii cu necesar evident de insulină, la care totuşi terapia hipoglicemiantă este continuată cu tratament oral; diabeticii indisciplinaţi, care nu respectă indicaţiile dietetice şi îşi întrerup frecvent medicaţia; diabeticii care nu au primit indicaţii corecte de tratament (insulina cristalină doar în 1—2 prize, tratament insulinic alternînd cu cel hipoglicemiant oral, excluderea din alimentaţie doar a zahărului, dieta necîntărită a alimentelor permise cu conţinut glucidic etc.); diabetul labil, a cărui echilibrare perfectă este imposibilă; diabetul asociat unor afecţiuni cronice greu vindecabile (hipertiroidie, tuberculoză etc.). *Vîrsta* înaintată se asociază în mare măsură cu prezenţa **N.D.P.** Creşterea procentului neuropatiei se datorează faptului că bolnavii vîrstnici sînt adesea cei la care durata diabetului zaharat este mai mare. **N.D.P.** apare şi la vîrste tinere (sub 16 ani), cel puţin sub forma modificărilor vitezei de conducere. *Tulburările nutriţionale* importante se asociază, de asemenea, **N.D.P.** Se pare că deficitul ponderal, indus în spe-

Scanned with OKEN Scanner

cial prin carență proteică, este un factor adjuvant important în patogenia **N. D.P.** Astfel, după unele statistici, un deficit ponderal de 10% se întîlnește la 27% din bolnavii cu **N.D.P.**, iar mărirea acestuia la 15% duce la creșterea procentului neuropatiei la 42%. **Patogenia N.D.P.** este complexă și, în mare parte, încă neelucidată complet. Se admite că în constituirea **N.D.P.** intervin cauze metabolice, vasculare sau asociate. Cauzele metabolice se pare că joacă un rol dominant îndeosebi în declanșarea N.D.P. polinevritică, pe cînd cele vasculare intervin mai ales în constituirea mononeuropatiilor. *Factorii metabolici* cunoscuți pînă în prezent a fi implicați sînt: acumularea de sorbitol și pierderea de mioinozitol la nivelul fibrelor nervoase; scăderea metabolismului lipidic la nivelul acestora; inhibarea sintezei de acetilcolină; fenomenul de glicozilare. Creșterea concentrației de glucoză neuronale este cu atît mai mare cu cît nivelul glicemic este mai ridicat. Trebuie menționat că această încorporare glucidică se face independent de nivelul insulinemiei. În fibrele nervoase și, în special, în cele amielinice, excesul de glucoză neputînd fi metabolizat, este dirijat spre o cale alternantă (calea poliol) prin intervenția sistemului enzimatic aldozoreductazic. În felul acesta glucoza este transformată în sorbitol. Acesta, acumulîndu-se în celule, determină degenerescența lor hidropică prin hiperosmolaritatea creată și atracția proporțională de apă din spațiul interstițial. Modificările pot duce la moartea neuronilor. Dacă în condiții fiziologice calea poliol nu reprezintă decît 1% din modalitățile de metabolizare ale glucozei, în diabetul zaharat ea poate atinge, în celulele nervoase, un procent de 10%. Mioinozitolul, în condiții normale, se găsește în concentrații ridicate în țesutul nervos. La diabetici, metabolismul său este alterat, constatîndu-se o scădere a cantității acestuia, corelată cu reducerea vitezei de conducere motorie și a concentrației de proteine din nervii afectați. Este însă posibil ca această depleție să nu reprezinte decît un indicator al alterării metabolice care se instalează o dată cu deteriorarea neuropatică. Se pare, totuși, că unele terapii, care au introdus un supliment de mioinozitol, ameliorează parțial **N.D.P.**, fără a o putea vindeca. O altă perturbare metabolică implicată în geneza **N.D.P.** este scăderea ratei de sinteză a constituenților lipidici normali din structura filetelor nervoase. La diabetici se micșorează sinteza de cerebrozide și de acizi grași, crescînd în schimb cea a fosfolipidelor. Pe lîngă aceste perturbări metabolice neuronale, în diabetul zaharat s-a mai observat o inhibiție a sintezei de acetilcolină, cu repercusiuni asupra integrității funcționale neuromusculare. De asemenea, se pare că intervine și glicozilarea neenzimatică a structurilor proteice neuronale, care ar putea interfera cu desfășurarea în condiții normale a transmisiei nervoase. *Factorii vasculari* implicați în apariția **N.D.P.** sînt corelați cu modificările de microangiopatie diabetică apărută la nivelul *vasa-nervorum* (hrănește filetele nervoase). Microangiopatia diabetică evoluează cu îngroșarea membranei bazale, slăbirea peretelui capilar și obliterarea lumenului acestuia prin microtromboze. Aceste modificări se însoțesc de tulburări ale irigării fibrelor nervoase, care își au expresie în alterarea funcționalității lor. Uneori se poate constitui chiar un infarct segmentar, care să ducă la apariția de mono- sau multineuropatii. Zona infarctizată are posibilitatea de a se recanaliza, ex-

Scanned with OKEN Scanner

plicînd de ce cauza vasculară a **N.D.P.** are, în general, un prognostic mai bun decît al celei metabolice. În patogenia **N.D.P.**, de cele mai multe ori factorii metabolici şi vasculari coexistă şi se influenţează reciproc. Astfel, însăşi existenţa microangiopatiei este legată de metabolizarea unei părţi a excesului de glucoză, pe o cale alternativă, care nu depinde de prezenţa insulinei şi al cărui produs este acidul glicuronic. El este responsabil de formarea unor mucopolizaharide implicate în alterarea membranei bazale şi în iniţierea microangiopatiei. Aceasta, la rîndul ei, interesînd *vasa-nervorum* şi alternînd capacitatea de hrănire a fibrelor nervoase, iniţiază constituirea **N. D.P.** Apariţia sau agravarea manifestărilor **N.D.P.** se observă şi în anumite condiţii particulare legate de rapiditatea instalării echilibrului diabetic. Astfel, administrarea de insulină la un diabetic aflat de mult timp pe valori glicemice ridicate, în doze suficiente pentru a reduce la valori fiziologice glicemia, declanşează, în mod paradoxal, o **N.D.P.** hiperalgică. Explicaţia este dată de faptul că persistenţa îndelungată a hiperglicemiei se însoţeşte de o acumulare glucidică proporţională în celulele şi fibrele nervoase, ceea ce determină un grad de presiune osmotică aflată în echilibru relativ cu cea extracelulară. Scăderea bruscă a glicemiei nu este însoţită de o rapidă micşorare a concentraţiei glucozei din ţesutul nervos, care se reduce mult mai lent. Drept consecinţă se produce atracţia apei din sectorul interstiţial şi distensia hidropică a filetelor nervoase. Acest fenomen este responsabil de declanşarea **N.D.P.** hiperalgice postterapeutice. **Modificările lezionale din N.D.P.** Deşi afectarea lezională poate să se propage de la filetele nervoase musculare pînă la măduva spinării, modificările cele mai importante interesează rădăcinile nervoase posterioare şi nervii periferici. La nivelul ganglionilor nervoşi se constată leziuni degenerative pure, fără semne de inflamaţie. Se pare că procesul de alterare neuronală începe la nivelul fibrelor nervoase periferice şi apoi se extinde spre corpii neuronali. Cel mai comun aspect lezional al **N.D.P.** este reprezentat de demielinizarea segmentară a fibrelor nervoase periferice. Ea succede, în evoluţie, proceselor degenerative axonale, care apar atît la nivelul fibrelor mielinice, cît şi al celor amielinice. Se produce o descreştere a dimensiunilor axonilor şi o creştere a densităţii structurilor subaxonale (neurofibrile, mitocondrii etc.). Se generează, de asemenea, perturbarea procesului de sinteză proteică la nivel axonal, care poate să contribuie la disfuncţia filetelor nervoase. Modificările pot fi corectabile prin tratamentul adecvat şi la timp cu insulină. Se pare că **N.D.P.** este, iniţial, o axonopatie căreia i se adaugă în mod secundar alterarea celulelor Schwann (răspunzătoare de formarea tecii de mielină). Cu toate acestea, afectarea metabolică a celue or Schwann joacă un rol important în agravarea **N.D.P.**, întrucît, pe lîngă scăderea capacităţii de elaborare a mielinei, celulele influenţează metabolismul energetic al axonilor. Toate schimbările morfologice apar independent, dar şi în combinaţie. Un aspect interesant şi insuficient explicat este discrepanţa marcată ce există între severitatea modificărilor structurale şi sărăcia relativă, pînă la un moment dat, a manifestărilor clinice. DIAGNOSTIC CLINIC. Forma hiperalgică este o categorie distinctă a **N.D.P.** Bolnavii acuză dureri intense, predomi-

Scanned with OKEN Scanner

nant la nivelul extremităţilor inferioare şi, mai rar, la nivelul trunchiului, membrelor superioare şi extremităţii cefalice. Durerile sînt resimţite sub diferite forme: arsuri insuportabile, lancinante, senzaţie de strivire sau crampe musculare. Un caracter distinct al acestora este exacerbarea lor nocturnă, care se ameliorează prin efectuarea unor activităţi fizice. Spre exemplu, interesarea extremităţilor inferioare beneficiază, în ameliorarea durerilor, de mersul pe jos. Uneori, fenomenele algice au un caracter simetric, bilateral şi distal — ca în polinevrita diabetică —, alteori, asimetric sau unilateral, în ca mono- sau multineuropatia diabetică. În ultimele situaţii, instalarea nevritei periferice este de obicei rapidă, cu dureri intense în teritoriul deservit de nervul afectat şi cu o sensibilitate deosebită la presiunea punctelor sale de proiecţie. Motilitatea regiunii interesate este redusă, începînd de la o scădere uşoară a forţei musculare, pînă la paralizie. Fenomenele pot fi reversibile, întrucît în patogenia acestor neuropatii diabetice este implicată, îndeosebi, obstrucţia vasculară acută a *vasei-nervorum*, a cărei repermeabilizare permite irigarea nervilor interesaţi şi recăpătarea potenţialului funcţional al regiunii interesate. În **N.D.P.** hiperalgică pielea devine atît de sensibilă la recepţionarea stimulilor tactili, încît bolnavii nu pot suporta nici măcar atingerea produsă de pijama sau de aşternut. În zonele afectate sînt resimţite, de asemenea, parestezii de genul usturimilor, înţepăturilor sau amorţelilor. Cu timpul sensibilitatea la gambe scade în sens distal, în jumătatea lor inferioară, sensibilitatea tactilă şi termoalgică tinzînd să diminue sau chiar să dispară. De aceea, mersul pe jos cu picioarele goale pe nisipul fierbinte, încălzirea de aproape la un radiator electric etc., pot produce arsuri grave, nesesizate de bolnav decît vizual. Alteori, se pot produce arsur sau traumatisme fără dureri la nivelul degetelor, în timp ce se fumează sau se găteşte. Tulburările de sensibilitate superficială în **N.D.P.** polinevritică sînt simetrice, net delimitate de zona supraiacentă normoestezică. Ocazional, în perioadele de acalmie, pacienţii se plîng că nu-şi mai simt picioarele şi că au senzaţia că merg pe o „saltea de puf". Prezenţa parestezilor şi a durerilor persistente explică apariţia stărilor depresive şi a irascibilităţii. Un alt simptom asociat este anorexia, care duce la pierderea în greutate, în ciuda controlului metabolic bun al diabetului. La rîndul ei, diminuarea aportului alimentar exacerbează senzaţia de durere, datorită lipsei unor factori nutritivi cu rol în menţinerea integrităţii nervoase (vitaminele din grupul B, vitamina E, magneziul etc.). Pe măsură ce simptomatologia algică şi parestezică se ameliorează, depresia şi anorexia dispar simultan. La examenul obiectiv se constată modificări ale sensibilităţii profunde, ale reflexelor osteotendinoase şi amiotrofie. Alterarea sensibilităţii profunde este evidenţiată prin perturbarea sensibilităţii vibratorii. Modificarea ROT este considerată drept cel mai constant şi evident criteriu clinic de evaluare obiectivă a **N.D.P.** Iniţial se observă hiperreflexie achiliană, apoi areflexie în aproape 80—95% din cazuri. Aceasta este cîteodată izolată la un singur picior. Areflexia la nivelul membrelor superioare este mai puţin frecventă. Unii autori merg pînă acolo încît susţin că areflexia achiliană, de cauză aparent necunoscută, este produsă, în majoritatea cazurilor, de neuropatia diabetică. Amiotrofia se manifestă prin adîncirea spaţiilor interosoase de la nive-

Scanned with OKEN Scanner

iul picioarelor, a primului spaţiu interosos de la mîini, cît şi prin reducerea eminenţelor tenare şi hipotenare. Amiotrofia cvadricepsului se poate asocia cu fasciculaţii musculare şi semnul lui Babinski, care evocă atingerea celulelor din cornul anterior al măduvei spinării. În astfel de situaţii bolnavii acuză dureri violente şi incapacitatea funcţională a membrelor inferioare. Ei sînt nevoiţi să apeleze la ajutorul mîinilor pentru a se ridica în picioare. Circumferinţa coapsei este diminuată. În cazuri foarte rare se constată prezenţa semnelor de caşexie diabetică neuropatică. Bolnavii au o reducere importantă a greutăţii corporale şi dureri lancinante, ceea ce nu de puţine ori impune diagnosticul diferenţial cu procesele neoplazice. Ea se întîlneşte mai des la bărbaţii trecuţi de 60 de ani. Examenul nervilor cranieni poate pune în evidenţă, cel mai frecvent, pareza sau paralizia nervilor oculomotori. Se constată prezenţa diplopiei, care este adesea precedată de dureri intense retro- sau periorbitale. Atingerea bilaterală a nervului optic (mai ales la copii) duce la cecitate. Interesarea perechii a VII-a de nervi cranieni se însoţeşte de paralizie facială, iar a perechii a X-a — de paralizia corzilor vocale. În cazul afectării perechii a V-a se constată algii violente asociate disesteziei faciale, iar pentru perechea a IX-a — dureri ale peretelui faringian posterior. DIAGNOSTIC PARACLINIC ŞI DE LABORATOR. **Glicemia.** Pe nemîncate se întîlnesc valori crescute peste 120 mg%. **Glicozuria.** Indică, în general, eliminarea prin urină a peste 10—15 g de glucoză pe zi. Ea poate fi însă şi absentă, fie că diabetul zaharat evoluează pe glicemii uşor crescute, fie că pragul renal este ridicat şi împiedică — pînă la un anumit nivel — apariţia glicozuriei. **Cetonuria.** Prezenţa cetonuriei în mod repetat (inclusiv anamnestic) indică un dezechilibru cvasipermanent al diabetului zaharat, ceea ce implică un risc crescut de constituire al **N.D.P.** **Hemoglobina glicozilată** (HbA_{1c}). Valoarea normală a acesteia reprezintă 4—6% din totalul hemoglobinei. Creşterea glicemică persistentă duce, după cîteva săptămîni, la glicozilarea neenzimatică a hemoglobinei şi la mărirea procentuală a HbA_{1c}. Dozarea sa este utilă în aprecierea gradului de control metabolic în ultimele 4—6 săptămîni. Un control bun indică valori ale HbA_{1c} de 8—10%; un control mediocru indică valori ale HbA_{1c} de 10—12%, iar un control metabolic nesatisfăcător arată valori ale HbA_{1c} mai mari de 12%. Cu cît valorile repetate ale HbA_{1c} sînt mai ridicate, cu atît posibilitatea de constituire a **N.D.P.** este mai mare. **Explorări electrofiziologice.** Măsurarea vitezei de conducere nervoasă senzitivă şi motorie, cît şi efectuarea electromiografiei indică anomalii chiar din fazele iniţiale ale diabetului zaharat. Se pare că viteza de conducere nervoasă senzitivă este cel mai sensibil indicator capabil de a pune în evidenţă **N.D.P.**, fiind perturbată încă din faza asimptomatică. Modificările constau în scăderea amplitudinii şi dispersiei potenţialului de acţiune senzitiv. Viteza de conducere nervoasă motorie este scăzută, agravîndu-se o dată cu evoluţia nefavorabilă a diabetului zaharat. La bolnavii cu mono— sau multineuropatie, este modificată numai la nivelul nervului afectat. Un aspect interesant îl constituie faptul că alterarea vitezei de conducere nervoasă senzitivă este ireversibilă, pe cînd cea motorie se poate îmbunătăţi o dată cu corecţia hiperglicemiei, fapt ce reflectă reducerea fenomenelor de hiperhidratare neuro-

Scanned with OKEN Scanner

nală şi nu reversibilitatea fenomenelor patologice neurale, care persistă chiar şi în aceste condiţii. Redresarea funcţională a ţesutului nervos este un proces lent care, în mod obişnuit, durează 6 luni. Electromiograma este, în general, cuplată măsurării vitezei de conducere nervoasă. Ea confirmă caracterul neurogen al alterărilor intervenite în unităţile neuromusculare. Denervarea este evidenţiată chiar şi cînd nu există o reducere importantă a inervaţiei. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. **N.D.P.** hiperalgică trebuie diferenţiată de poliradiculonevritele întîlnite în porfiria acută intermitentă (sindrom neuropsihic şi abdominal apărut în prezenţa porfirinuriei), şi în infecţiile virale (hepatită epidemică, mononucleoză infecţioasă, rujeolă, varicelă, zona zoster, rubeolă, gripă etc., ştiind că unele virusuri au un tropism crescut pentru ţesutul nervos), sindroame paraneoplazice (eliberarea de către ţesutul tumoral de toxine cu tropism nervos), disglobulinemie, vaccinuri, dislipoidoze, etilism cronic, hipoviminoze şi intoxicaţii (cu insecticide, arsenic, diverse medicamente). În toate aceste afecţiuni nu se constată prezenţa hiperglicemiei. EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. Evoluţia **N.D.P.** depinde în mare măsură de calitatea controlului glicemic şi de precocitatea cu care acesta a fost instituit, lucru valabil mai ales în formele subclinice sau uşoare ale neuropatiei. Un tratament adecvat permite doar o recuperare parţială, întrucît obţinerea unui echilibru glicemic fiziologic nu poate fi realizată cu mijloacele terapeutice actuale. Forma hiperalgică a **N.D.P.** nu este legată în totalitate de echilibrul glicemic şi adesea manifestarea ei apare după instituirea unui bun control metabolic. Durerile pot fi declanşate şi de intervenţia unor factori stressanţi ca: actul chirurgical, infarctul acut de miocard, infecţiile severe etc. Interesant este faptul că în aceste circumstanţe, debutul manifestărilor hiperalgice nu se produce imediat, ci la un interval de 2—4 săptămîni. Declanşarea durerilor poate fi obţinută în mod brusc sau în mod progresiv, pe un fond de neuropatie cunoscut sau necunoscut. Durerile răspund favorabil măsurilor antialgice, mai ales cînd abolirea sensibilităţii vibratorii este definitivă. Evoluţia mono- şi multinevritelor diabetice este mai bună decît a polinevritei, simptomatologia şi manifestările obiective dispărînd după un interval de la cîteva săptămîni pînă la un an. Instituirea insulinoterapiei, chiar dacă pare fără efect asupra unei evoluţii spontane favorabile, are un efect preventiv asupra recidivelor. În mod paradoxal, s-a observat că prognosticul este cu atît mai bun cu cît severitatea durerilor din **N.D.P.** este mai mare. Complicaţiile date de **N.D.P.** hiperalgice sînt: amiotrofia diabetică, pareze sau paralizii ale nervilor cranieni sau a ramurilor rahidiene, scăderea ponderală marcată (prin anorexie) şi sindromul anxiozodepresiv. TRATAMENT. **Regimul de activitate fizică** are un efect benefic asupra bolnavilor cu **N.D.P.** hiperalgică. Acest lucru se datorează ameliorării simptomatologiei dureroase în timpul practicării mişcărilor fizice, cît şi efectului sedativ central şi antidepresiv al efortului fizic. Dacă bolnavii prezintă hipotensiune ortostatică (expresie a neuropatiei vegetative), efectuarea unor activităţi fizice în poziţie ortostatică este îngreuiată şi impune prudenţă în realizarea mişcărilor. De aceea, la această categorie de bolnavi este necesară mai întîi redresarea terapeutică a hipotensiunii ortostatice, iar apoi reluarea pro-

Scanned with OKEN Scanner

gresivă a activităţilor fizice. **Regimul dietetic.** Dieta bolnavilor cu **N.D.P.** este o dietă hipoglucidică, adaptată individual cazurilor de diabet zaharat. Glucidele se dau cîntărite şi repartizate pe 5—6 mese. Se urmăreşte asigurarea unui aport proteic adecvat, fără a fi însă excesiv, întrucît apariţia **N.D.P.** se asociază, chiar şi fără a se manifesta încă clinic, cu nefropatia diabetică, unde surplusul proteic suprasolicită funcţional rinichii, deja afectaţi de boală. Se caută a se asigura o cantitate crescută de alimente (în limitele permise de regimul hipoglucidic) bogate în vitaminele B_1, B_2, B_6, B_{12} şi E (creier, ficat, limbă, brînză, drojdie de bere, legume, pîine, orez, grîu. ouă), pentru asigurarea unei protecţii antinevritice cît mai eficiente. **Tratamentul etiopatogenic** este îngreuiat de insuficienţa cunoaştere a tuturor mecanismelor implicate în geneza **N.D.P.** Se recomandă optimizarea controlului glicemic, recurgîndu-se, în cazul celor cu diabet insulinoindependent, la trecerea temporară pe insulină. Pe lîngă reducerea valorilor glicemice, insulina favorizează formarea lipidelor necesare refacerii tecii de mielină. Folosirea unor inhibitori de aldozo-reductază (sorbinil), care să prevină sau să reducă acumularea, în celulele neurale, de sorbitol, este însoţită de rezultate încurajatoare. După 3 săptămîni de tratament se obţine o îmbunătăţire semnificativă a conducerii nervoase, iar după alte cîteva săptămîni o reducere evidentă a manifestărilor subiective. Apariţia efectelor secundare (greaţă, fotosensibilizare, rash-uri cutanate, hepatalgii) limitează numărul celor care pot beneficia depe urma acestui preparat doar la 50—60%. Produsul românesc numit neuromion, alcătuit pe bază de amestec de plante, încearcă să completeze deficitul de mioinozitol prin aportul suplimentar pe care-l aduce medicamentul. Rezultatele sînt încurajatoare. Pentru a permite o mai bună irigaţie a *vasa-nervorum* se poate încerca utilizarea de unguent cu nitroglicerină 2%, pe zonele dureroase, cît şi administrarea de antiagregante pe cale orală: dipiridamol, 150—225 mg şi aspirină, 40 mg pe zi (în doze mai mari se inhibă prostaglandinele cu efect vasodilatator). **Tratamentul simptomatic.** Deşi **N.D.P.** hiperalgică are un prognostic favorabil, intensitatea senzaţiei dureroase o face insuportabilă, imprimînd actului medical un caracter de urgenţă. De multe ori este necesară administrarea de fortral, în doze zilnice masive de pînă la 600 mg, pentru calea orală şi de 360 mg, pentru calea intramusculară. Aceste doze se împart în mai multe prize, repartizate la fiecare 3—4 ore. Un alt medicament utilizat cu un considerabil succes în terapia **N.D.P.** hiperalgice este fenitoinul. El are capacitatea de a reduce excitabilitatea fibrelor nervoase, prin stabilizarea membranelor neuronale, datorită micşorării influxului de sodiu şi calciu (în repaus şi în timpul depolarizării) şi a efluxului de potasiu (în timpul repolarizării). Consecutiv se produce inhibiţia procesului de depolarizare şi a generării potenţialului de acţiune, iar descărcările repetitive sînt limitate. Cum fenomenele algice din **N.D.P.** se presupun a fi produse prin creşterea descărcărilor repetitive a biocurenţilor, justificarea utilizării fenitoinului pare îndreptăţită. În doze obişnuite de 100 mg pe zi, efectul antialgic se observă la 60—85% din cazuri. Cantitatea zilnică poate fi crescută în mod progresiv, de la caz la caz, pînă la 200 şi chiar 300 mg pe zi. Dacă răspunsul favorabil nu se obţine după 10 zile, medicamentul se întrerupe. Carbama-

Scanned with OKEN Scanner

zepina (tegretol, stazepin, finlepsin) are o acțiune similară cu fenitoinul. Se administrează zilnic, crescînd progresiv, de la 200 mg pînă la 800 mg pe zi. Levomepromazinul are o eficiență probată în unele **N.D.P.** hiperalgice. Se întrebuințează zilnic, în doze medii variind între 50—100 mg. Datorită hipotensiunii pe care o produce, trebuie evitat la bolnavii cu hipotensiune ortostatică asociată. Efectul antalgic al levomepromazinului este potențat de asocierea amitriptilinei în doze de 50—75 mg pe zi. Dintre preparatele magistrale rezultate bune a dat următorul preparat:

Rp.: Amidopirin 0,30 g
Algocalmin 0,25 g
Paracetamol 0,20 g
Meprobamat 0,20 g
Codeină fosforică 0,02 g
Pentru un cașet
Se folosesc 3 cașete pe zi.

Combaterea stării de depresie și a anorexiei se realizează în primul rînd prin reducerea manifestărilor dureroase a **N.D.P.** În afara acestui lucru se pot obține rezultate mulțumitoare prin utilizarea de antidepresive, de genul amitriptilinei, în doze de 25—75 mg pe zi. O mare atenție trebuie acordată recăpătării echilibrului psihic, motiv pentru care consultul psihologic este o necesitate în arsenalul terapeutic al **N.D.P.** hiperalgice.

Măsuri terapeutice adjuvante Amiotrofia și paraliziile beneficiază de măsurile kinetoterapice (băi calde, masaj etc.). Vitaminoterapia are un rol important în recuperarea **N.D.P.** Sînt întrebuințate, îndeosebi, vitaminele din grupul B, care asigură funcționalitatea normală a sistemului nervos, și vitamina E — cu rol trofic asupra filetelor nervoase lezate. Se administrează zilnic, timp de 2—3 săptămîni, asociația dintre vitamina B_1 (30 mg/zi), vitamina B_6 (25—50 mg/zi), vitamina B_{12} (1 000 gamma zilnic, timp de 1 săptămînă) și vitamina E-forte (100 mg/zi).

Scanned with OKEN Scanner

P

PORFIRIE INTERMITENTĂ ACUTĂ (P.I.A.), boală metabolică, cronică şi ereditară, produsă prin defecte enzimatice care alterează procesul de biosinteză al protoporfirinei şi, implicit, al hemului. Drept urmare, se produc stocări crescute de produşi porfirinici care, acumulaţi în celule, se interpun în calea altor procese metabolice şi generează sindroame clinice acute întrerupte de perioade de remisiune asimptomatice. CADRUL ETIOPATOGENIC ŞI LEZIONAL. **P.I.A.** se constituie ca urmare a existenţei unui defect genetic la nivelul genelor structurale sau reglatorii care răspund de sinteza uroporfirinogen-I-sintetază. În consecinţă, se ajunge la formarea şi eliminarea excesivă de metaboliţi porfirinici: acidul delta-aminolevulinic (AAL) şi porfobilinogen. Defectul enzimatic se găseşte predominent în hepatocite, dar a fost constatat şi în alte ţesuturi în care se sintetizează hemul enzimelor celulare (enzimele respiratorii etc.). Transmisia este autozomal dominantă. Boala poate să existe sub formă latentă timp de decenii fără să se manifeste. Acumularea de produşi ai metabolismului porfirinelor declanşează puseuri atît la indivizii în stare de sănătate aparentă, cît şi la cei cu manifestări clinice minime. Aceste fenomene sînt favorizate de prezenţa cirozei hepatice, diabetului zaharat, subnutriţiei, avitaminozelor, sarcinii etc. Factorii declanşatori ai puseurilor acute ale **P.I.A.** sînt redaţi în tab. 1 (pag. 198). Ei interferează direct sau indirect (prin eliberarea unor substanţe endogene) cu lanţul metabolic porfirinic care fusese, pînă în acel moment, mai mult sau mai puţin compensat. Se permite, astfel, sinteza unor mari cantităţi de intermediari porfirinici. Influenţa lor asupra ţesuturilor este inegală, datorită sensibilităţii diferite ale celulelor organismului (ex., celulele nervoase au o toleranţă redusă). Practic, constituirea simptomatologiei majore a **P.I.A.**, reprezentată de sindromul abdominal, neurologic şi psihiatric, sînt expresia afectării variabile a sistemului nervos. Manifestările abdominale apar prin alterarea structurilor neurovegetative ale plexului celiac şi ale nervului vag. Manifestările neurologice sînt generate de procesele de demielinizare neuronală, induse de modificările biochimice ce însoţesc perturbările metabolismului porfirinelor. Un rol deosebit revine reducerii sintezei de ATP şi scăderii sintezei de acetilcolină. Demielinizarea se produce cu sau fără distrugerea cilindracşilor nervilor periferici. Leziunile nervilor periferici explică paralizia asociată tulburărilor de sensibilitate localizate distal. Paralizia motorie este preponderentă faţă de cea senzitivă. Degenerarea celulelor nervoase se constituie mai ales în coarnele anterioare ale măduvii spinării, în ganglionii spinali, cerebel şi nucleii bulbari, avînd corespondenţe clinice sectorului arondat. Astfel, lezarea nucleilor bulbari deter-

Scanned with OKEN Scanner

mină apariţia tulburărilor de deglutiţie, de fonaţie şi de respiraţie, cu deznodămînt fatal. Aspectele degenerative neuronale sînt agravate de coexistenţa scăderii fluxului sangvin cerebral în anumite teritorii. Ele se datoresc îngustării lumenului arteriolocapilar, prin procese de endotelită, degenerescenţă pseudohialină şi infiltrate perivasculare. După atacul acut de porfirie, dacă se instalează o perioadă de acalmie de mai multe luni, se permite regenerarea axonului şi a tecii de mielină, cu condiţia păstrării integrităţii corpului celular. Acest proces se realizează în 3—6 luni. Manifestările psihice se datoresc, în parte, tulburărilor hidroelectrolitice de la nivelul sistemului nervos central. Alternanţa stărilor de hiperexcitabilitate cu cele de hipoexcitabilitate apar prin variaţia de concentraţie a Na^+ şi K^+ intracelular. Se pare că hiponatremia, observată frecvent în **P.I.A.**, se datorează unei secreţii inadecvate de hormon antidiuretic. DIAGNOSTIC CLINIC. Boala poate să existe sub formă latentă timp de cîţiva zeci de ani, fără vreo simptomatologie clinică. Ea poate să devină manifestă la un moment dat sub acţiunea factorilor declanşanţi. În formele uşoare sau medii, a căror expresie clinică nu se diferenţiază esenţial de o gamă largă de acuze aparent banale, boala rămîne necunoscută toată viaţa. Aceşti subiecţi prezintă, ocazional, fenomene dureroase abdominale, emisii spontane de urine hipercrome şi tulburări neuropsihice care sînt etichetate drept colici biliare, eliminare de uraţi, nevroze astenice etc. Apariţia simptomatologiei clasice a **P.I.A.** la descendenţi şi rejuarea atentă a antecedentelor heredocolaterale poate pune în evidenţă prezenţa nediagnosticată a **P.I.A. Manifestările abdominale.** Sînt cele mai frecvente. Debutul lor se poate instala brutal sau insidios. Prima modalitate este mai des întîlnită. În cel de-al doilea caz, sindromul abdominal este precedat de acuze premonitorii nespecifice, a căror cauză este greu de bănuit: insomnie, iritabilitate, cefalee etc. Utilizarea medicaţiei simptomatice, tranchilizantă sau hipnotică (factori declanşatori **P.I.A.**), în loc să amelioreze starea generală a bolnavului, declanşează tot cortegiul de fenomene care alcătuiesc tabloul complet al bolii. Manifestările abdominale sînt reprezentate printr-o triadă caracteristică: dureri, vomă şi constipaţie. *Durerea* este de intensitate variabilă, frecvenţa celei discrete fiind incontestabil mai mare. Durerile pot fi de intensitate mare, chiar violente, creînd suspiciunea unui abdomen acut, în absenţa unui suport lezional caracteristic. Sînt numeroase cazurile cînd intervenţia chirurgicală de urgenţă constată lipsa unei cauze organice capabile de a declanşa manifestările abdominale, făcînd laparatomia inutilă şi expunînd bolnavul, nu de puţine ori, riscului exitusului. Sediul durerilor este variabil, putînd fi localizate în orice cadru abdominal (mai ales în epigastru) şi putînd iradia în diverse direcţii (torace, regiunile scapulare şi interscapulare, lombe, coapse etc.). Datorită acestor caractere se pot face frecvent diagnostice false, ca apendicită acută, litiază biliară, ulcer perforat, ocluzie intestinală, pancreatită acută, infarct mezenteric, litiază renală, anexită acută etc. Comprimarea abdomenului, lipsit de contractură, alină durerea bolnavului, ca de altfel şi schimbările de poziţie, ceea ce explică atitudinile ciudate în care poate fi văzut acesta în timpul crizelor. Evitarea unei intervenţii chirurgicale inutile şi riscante poate fi făcută dacă se iau în considerare următorii factori: lipsa contracturii abdominale, starea de agitaţie, neliniştе şi ţipătul

Scanned with OKEN Scanner

bolnavului chiar înainte de a fi examinat, discrepanța între manifestările funcționale zgomotoase și starea generală relativ bună, prezența unor multiple cicatrice postoperatorii apărute în urma unor laparatomii inutile, asocierea simptomatologiei neuropsihice. *Vărsăturile* sînt asociate, de obicei, colicilor și au, uneori, un caracter incoercibil, cu implicații nefaste asupra echilibrului hidroelectrolitic al bolnavului. *Constipația* se instalează simultan și este tenace, fiind însoțită de retenție de gaze și meteorism. Uneori se poate ajunge la crearea unei imagini de falsă ocluzie intestinală. **Manifestările neurologice.** Simptomatologia neurologică este extrem de eterogenă, putînd realiza tablouri clinice variate. Cel mai des întîlnit este sindromul paralitic al extremităților. Apariția acestuia este anunțată de o senzație de slăbiciune a membrelor, parestezii sau dureri ale membrelor superioare și inferioare. Acuzele bolnavului nu primesc atenția meritată în fazele precoce, fiind etichetate ca tulburări survenite pe un psihic ușor alterat. Durerile devin din ce în ce mai intense, adesea de tipul unor polinevrite. La nivelul extremităților superioare, paraliziile încep cu pareza extensorilor, apoi cuprind mușchii mici ai mîinii și se extind în sens centripet, cu interesarea mușchilor centurii scapulare. La nivelul membrelor inferioare, fenomenul se desfășoară în sens invers. Inițial se constată o slăbiciune a mușchilor centurii pelviene, exprimată prin neputința bolnavului de a urca scările sau de a se ridica din pat, fără prețul unor eforturi considerabile. După instalarea paraliziilor acestor mușchi, ea se extinde și la cei învecinați, în sens centrifug. În fazele mai avansate ale bolii, tulburarea mersului devine evidentă. La 4—5 zile, pînă la 2—3 săptămîni de la debutul **P.I.A.**, tetraplegia se instalează din plin. Interesarea concomitentă a musculaturii abdominale și toracice nu este neobișnuită. Se produce, de asemenea, atingerea nervilor cranieni, ceea ce induce tulburări de deglutiție și de fonație. Aceste semne pot anunța afectarea trunchiului cerebral și, implicit, a centrilor respiratori, cu iminența necesității unei respirații asistate. Atingerea motorie se însoțește de modificarea reflexelor osteotendinoase. Uneori paralizia este precedată de o scurtă perioadă de hiperreflexie, după care apare areflexia. Boala se caracterizează prin variabilitatea anulării reflexelor de la o zi la alta, în funcție de atingerea motorie. Atrofiile musculare însoțesc constituirea paraliziilor. De asemenea, pot apărea destul de frecvent crize comițiale care, tratate cu barbiturice, agravează evoluția. După cîteva săptămîni, toate fenomenele neurologice retrocedează fără să lase sechele. **Manifestările psihice.** Se întîlnesc la 20—30% din cazurile cu **P.I.A.** Bolnavii prezintă o mare labilitate psihică, care poate precede cu mult timp manifestările neurologice sau abdominale. Ei trec ușor din stările de agitație la cele de depresie. Se constată scăderea instinctului de conservare, a elanului de a trăi, a impulsurilor pentru acțiune. În unele cazuri se ajunge la tentative de divorț sau de întrerupere a activității profesionale, dar, în majoritatea situațiilor, aceste acte nu ajung să se finalizeze din cauza evoluției regresive a manifestărilor psihice. **Manifestările urinare.** În perioadele de criză, urinele se închid la culoare, imitînd vinul roșu. Uneori, deși, la emisie, urinele au un colorit normal, la lumina zilei sau prin trecerea timpului se închid. Prezența culorii roșu-brună a urinei este caracteristică pentru punerea diagnosticului **P.I.A.** **Alte manifestări clinice.** *Tahicardia* este constant prezentă în perioada acută a **P.I.A.** Ea este considerată ca un

Scanned with OKEN Scanner

indicator util în aprecierea stării de evolutivitate a bolii. Nu se poate afirma că pacientul este pe cale de remisiune, înainte de a constata scăderea pulsului. Menținerea sa ridicată, chiar în condițiile unei ameliorări progresive a porfiriei, semnifică existența unui proces morbid persistent. *Hipertensiunea arterială* se întîlnește adesea (40% din cazuri). La apariția ei contribuie stimularea puternică a sistemului adrenergic. DIAGNOSTIC PARACLINIC ȘI DE LABORATOR. **Examenul de urină.** Este esențial pentru precizarea diagnosticului. *Porfobilinogenul* și *acidul delta-amino-levulinic* sînt excretați masiv, putînd atinge valori de peste 100 mg/zi (normal: 1—2 mg/zi). Porfobilinogenul rămîne constant ridicat și în perioadele de remisiune. *Uroporfirinele*, în special tipul III, ating valori de mai multe miligrame pe zi (normal: 0—15 mg). În remisiune, uroporfirina poate lipsi din urină. *Coproporfirinele*, îndeosebi tipul III, se elimină în cantități crescute, fără a atinge însă cifre deosebite **Examenul coprologic.** În perioadele de atac, dispărînd însă în timpul fazelor de remisie, în fecale se elimină uroporfirina. **Examenul de sînge.** *Hemoleucograma* evidențiază uneori prezența poliglobuliei, a cărei explicație ar fi acțiunea stimulatorie a porfirinelor asupra măduvei hematoformatoare. Leucocitoza se întîlnește în 50% din cazuri. *V.S.H.* este constant mărit în timpul atacului porfirinic. *Colesterolemia* este ridicată în porfiria acută. *Sideremia* este simțitor crescută, datorită utilizării scăzute a fierului la nivelul țesuturilor. *Electroliții plasmatici* sînt modificați. Se constată hiponatremie, hipomagneziemie și hipocalcemie. Ultimele două pot duce la instalarea unei tetanii. **Electroencefalograma.** Se remarcă o disritmie difuză, marcată de încetinirea evidentă a potențialelor. Modificările electroencefalografice apar adesea și în absența convulsiilor. Ele se corelează, în linii generale, cu gradul interesării cerebrale și cu evoluția episodului acut: voltaj înalt, activitate lentă; activitate paroxistică bilaterală generalizată, sincronă; salve scurte de unde lente. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Acesta se face cu sindroamele dureroase ale etajului abdominal superior de etiologie chirurgicală sau medicală: pancreatita acută (amilazemia și amilazuria sînt normale în **P.I.A.**), ocluzia intestinală (aspectul radiologic al intestinelor este spastic și nu destins), litiaza renală (examenul urinei, roșu-închise, nu evidențiază porfobilinogen și uroporfirină ci doar hematurie), ulcerul perforat (sînt semne de apărare sau contractură abdominală), apendicită acută (sînt semne de apărare locală), infarctul intestinal (prezența melenei sau a rectoragiilor etc.), anexitele cronice (în **P.I.A.** anexele sînt libere și nedureroase la palpare); coma diabetică, unde vărsăturile, durerile abdominale, tulburările psihice sînt însoțite de creșterea glicemiei și a cetonuriei și nu a porfobilinogenului urinar; intoxicația saturnină, care poate simula atacul porfirinic datorită prezenței colicilor, constipației, parezei extensorilor și, cu atît mai mult, prin eliminările — în unele cazuri — a coproporfirinei III; periarterită nodoasă cu manifestări de polinevrită asimetrică și colici abdominale asociate; boli degenerative ale sistemului nervos periferic (polinevrită hipertrofică progresivă, atrofie musculară nevritică, polineuropatia din amiloidoza familială etc.) care au însă o evoluție lentă și nu una acută, ca în **P.I.A.**: poliomielita și encefalita (LCR în porfirie este nemodificat); miastenia gravis; coproporfiria ereditară, care se aseamănă clinicobiologic cu **P.I.A.**, de care o diferențiază prezența fotosensibilității; porfi-

Scanned with OKEN Scanner

ria variegata, deşi prezintă manifestări abdominale şi neuropsihice acute, asociază fotosensibilitate cutanată crescută şi eliminări continue de protoporfirină şi coproporfirină în fecale, chiar şi în perioada de remisiune sau de latenţă. EVOLUŢIE, PROGNOSTIC, COMPLICAŢII. Boala poate evolua un număr mare de ani, prezentînd perioade de acutizare, separate prin perioade de latenţă, variabile ca durată. Recidivele pot îmbrăca aspecte clinice deosebite după predominanţa unuia din sindroame sau după asocierea lor. Mortalitatea a fost mult redusă, în primul rînd printr-o mai rapidă identificare a bolii, ceea ce a scăzut numărul erorilor terapeutice. Prin abţinerea de la medicaţia cu barbiturice, sulfamide, în faţa cazurilor cu tulburări psihice (suspectate ca porfirie), au fost înlăturate evoluţii cu deznodămînt fatal. Atingerea motorie dă o paralizie flască, de tip periferic, care se însoţeşte de areflexie osteotendinoasă generalizată sau parcelară şi cu o evoluţie către amiotrofie extrem de marcată. După cîteva săptămîni sau luni de la debut începe o recuperare motorie lentă, care se întinde pe o durată de peste 1 an, ducînd la vindecări, chiar fără sechele sau cu urmări de importanţă minoră. Parestezиile, durerile şi crampele, frecvente în perioada care precede paraliziile dispar progresiv. Alteori, ele persistă sub o formă moderată, fiind reduse la sensibilitate exagerată a grupelor musculare, la presiune. Prognosticul bolii, în ciuda riscului letal mult scăzut în ultimii ani, rămîne totuşi rezervat. Complicaţiile **P.I.A.** sînt centrate îndeosebi asupra apariţiei tulburărilor respiratorii, care dau, în esenţă, gravitatea bolii, punînd viaţa bolnavului în pericol. Acestea sînt fie de natură periferică, prin atingerea muşchilor respiratori, fie de natură centrală, prin interesarea centrilor bulbari. Printre celelalte complicaţii se enumeră: tulburările sfincteriene (rare), sindromul Parkinson, tulburările trofice ale mîinilor, crizele convulsive, infecţiile intercurente. TRATAMENT. **Repausul la pat.** Bolnavul trebuie izolat într-o cameră mai întunecoasă, în repaus absolut, ferit de orice zgomot. Trebuie culcat pe o saltea care să permită variaţiile de poziţie ale corpului, pentru a fi ferit de leziunile trofice de decubit. În timpul crizei de porfirie, din cauza existenţei riscului de flebotromboză, se recomandă mobilizarea bolnavului de cel puţin 2 ori pe zi. La nevoie, se recurge la mobilizarea pasivă şi la masaj, dacă pacientul este în stadiul de tetraplegie. Reeducarea motorie, competentă şi perseverentă, se recomandă a se începe chiar din faza finală a atacului. Pe măsură ce neuropatia se remite, activitatea fizică se reia în cîteva săptămîni sau luni, în mod treptat, ajungîndu-se de cele mai multe ori la o recuperare aproape totală. Se vor evita eforturile fizice exagerate. **Regimul dietetic.** Se pare că cel mai eficient mijloc de a trata criza de porfirie este aportul crescut de glucoză. Aceasta permite inhibarea delta-aminolevulinic sintetazei şi scăderea consecutivă a precursorilor porfirinici. Regimul alimentar cuprinde aproape 3 000 de calorii pe zi, permiţînd totodată reducerea hipercatabolismului la care este expus bolnavul. Se frînează pe această cale evoluţia rapidă spre amiotrofii. Se pare că şi conţinutul alimentar bogat în proteine, prin metaboliţii lor, ar avea un efect de scădere a porfirinogenezei. Se urmăreşte, de asemenea, alcalinizarea lichidelor ingerate, întrucît s-a observat că, în aceste condiţii, eliminările urinare de porfirine cresc. Alcoolul se interzice cu desăvîrşire. Din cauza secreţiei

Scanned with OKEN Scanner

inadecvate de hormon antidiuretic se impune restricţia de apă. **Tratamentul patogenic.** În timpul crizelor de **P.I.A.** se recomandă perfuzarea de glucoză (sau levuloză), în cantităţi mari, întrucît s-a constatat inhibarea porfirinogenezei prin metaboliţi ai glucozei. Administrarea de compuşi macroergici fosforilaţi ai adeninei, ca AMP, inhibă porfirinogeneza în aproape 95% din cazuri. AMP, deşi este mai puţin activ decît ATP, este totuşi preferat, deoarece realizează o pătrundere mai rapidă prin membranele celulare (puţin permeabile pentru ATP). Se folosesc doze mari, de circa 250 mg AMP pe zi, i.m., timp de 1 lună, urmate de doze de întreţinere pe o perioadă de cîteva săptămîni. Se pare că acest medicament poate preveni sau chiar opri dezvoltarea paraliziilor, cu condiţia de a fi prescris în stadiile iniţiale, înaintea declanşării puseelor acute caracterizate prin semne abdominale şi psihice. În formele grave, eficacitatea sa este modestă, dar prescrierea sistematică este neîndoios justificată. Toleranţa este bună. ATP-ul se foloseşte sub formă de fosfobion, cîte 1—3 fiole pe zi, i.m., în cure de 2 săptămîni, repetate după pauze de 10 zile. Propranololul este frecvent utilizat în **P.I.A.**, mai ales atunci cînd se asociază tahicardia şi hipertensiunea arterială. Pe lîngă reducerea frecvenţei cardiace şi a presiunii sistolice, el scade sinteza acidului delta-aminolevulinic la nivelul ficatului, micşorînd, implicit, formarea porfobilinogenului şi a corpilor porfirinici. Ameliorarea funcţiilor hepatice reprezintă o măsură terapeutică utilă, care poate diminua gradul tulburărilor metabolice hiperporfirinogene. Se recomandă, în acest sens, medicamente hepatoprotectoare de genul silimarinei (2 × 3 tb/zi) sau trofoparului, 1 fl/2 zile, i.m. **Tratament simptomatic.** Caracterul exagerat al durerilor abdominale şi musculare tentează la optarea pentru opiacee, dar apariţia dependenţei, exagerarea constipaţiei, vărsăturilor şi depresia centrilor respiratori impune, de cele mai multe ori, renunţarea la utilizarea lor. În locul lor se preferă neurolepticele de genul clorpromazinei, care asociază mai multe efecte benefice: antiemetic, antipsihotic, sedativ şi analgezic. Dozele recomandate sînt de 50—300 mg pe zi sau chiar mai mult. Asocierea dintre clorpromazină (50 mg) şi petidină (100 mg) pe cale i.m. este avantajoasă, întrucît efectul analgetic se obţine utilizînd doze medicamentoase mai reduse. Se pare că întrebuinţarea de guanetidină în doze de 50 mg pe zi are, de asemenea, efecte salutare. Constipaţia se combate injectînd i.m. 0,25—1,00 mg de neostigmină. Eficacitatea sa este limitată cînd se administrează oral chiar în doze mari (15—30 mg). Tahicardia şi hipertensiunea arterială beneficiază de terapia cu propranolol (200 mg/zi) şi DH-ergotoxinului (1,5 mg × 3/zi). **Tratamentul complicaţiilor.** Tratamentul crizelor convulsive este dificil, deoarece medicaţia de elecţie pentru astfel de manifestări (fenobarbital, diazepam), nu poate fi folosită, agravînd starea clinică a bolnavului. După terminarea puseului acut de **P.I.A.** crizele convulsive inaugurale nu se mai repetă, nefiind necesar a se continua cu un tratament anticonvulsivant de întreţinere. Convulsiile impun un tratament cît mai rapid, deoarece pot precipita apariţia insuficienţei respiratorii acute sau a insuficienţei circulatorii. Se folosesc bromuri, clorpromazină (100—200 mg), cloralhidrat (1—2 g) etc. Tratamentul insuficienţei respiratorii acute beneficiază de un ajutor real doar în centrele unde există posibilitatea asigurării respiraţiei asistate. Orice bolnav

Scanned with OKEN Scanner

care suferă de porfirie cu fenomene neurologice, prezintă un risc potențial pentru a face insuficiență respiratorie. De aceea, deprimarea sau anarhizarea mișcărilor respiratorii, apariția cianozei, indică necesitatea îndrumării către un centru de reanimare modernă. Infecțiile intercurente (mai frecvente cele pulmonare), ce apar pe bolnavii cu o condiție biologică precară, beneficiază de antibioterapie.

Tabelul 1

Factorii declanșatori ai PIA

Medicamente
Hipnotice: barbiturice, glutetimid
Tranchilizante: meprobamat, hidroxizin, diazepam
Antiepileptice: difenilhidantoina, barbiturice
Analgetice: pentazocin, amidopirin, fenilbutazonă, codeină
Produși hormonali: estrogenii, progestativele
Chinidina și antipaludicele de sinteză
Sulfamidele
α — Metildopa
Griseofulvina
Tetraciclina
Alcoolul (în exces)
Stări infecțioase
Traumatismele
Stări emoționale

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

● acidocetoză diabetică ● acidoză lactică ● acidoză metabolică ● acidoză respiratorie ● alcaloză metabolică ● alcaloză respiratorie ● atacul de gută ● comă diabetică hiperosmolară (fără cetoacidoză) ● gangrenă diabetică ● hipercalcemie ● hipernatremie ● hiperpotasemie ● hipocalcemie ● hipoglicemie ● hipomagnezemie ● hiponatremie ● hipopotasemie ● nefropatie urică acută ● neuropatie diabetică periferică hiperalgică ● porfirie intermitentă acută ●

ISBN 973-45-1021-5

Lei 75